

Relatório Final de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Maria Catarina Salgueiro Eusébio de Araújo

Orientador:

Prof. Doutora Ana Patrícia N. Fontes de Sousa

Co-Orientadores:

Prof. Doutor Alfred Legendre (*John & Ann Tickle Small Animal Teaching Hospital, University of Tennessee*)

Prof. Doutor Luís Lobo (*Hospital Veterinário do Porto*)

Prof. Doutor Xavier Roura López (*Hospital Clínic Veterinari UAB*)

Porto 2018

Relatório Final de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

Maria Catarina Salgueiro Eusébio de Araújo

Orientador:

Prof. Doutora Ana Patrícia N. Fontes de Sousa

Co-Orientadores:

Prof. Doutor Alfred Legendre (*John & Ann Tickle Small Animal Teaching Hospital, University of Tennessee*)

Prof. Doutor Luís Lobo (*Hospital Veterinário do Porto*)

Prof. Doutor Xavier Roura López (*Hospital Clínic Veterinari UAB*)

Porto 2018

Resumo

O presente relatório de estágio destina-se à descrição e discussão de cinco casos clínicos da área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. Estes foram recolhidos ao longo de dezasseis semanas de estágio curricular, no âmbito do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

O estágio extracurricular e curricular foi realizado ao longo de 10 meses e decorreu em três hospitais veterinários diferentes. Nos primeiros quatro meses e posteriormente no sétimo mês realizei estágio no Hospital Veterinário do Porto (HVP), tendo sido seguido por 2 meses na *University of Tennessee, College of Veterinary Medicine* (UTCVM), e por 2 meses no *Hospital Clínic Veterinari* da Universidade Autónoma de Barcelona (HCV-UAB).

No HVP pude acompanhar consultas das várias áreas de especialidade, participar no plano de diagnóstico e terapêutico de casos clínicos e acompanhar a realização de exames imagiológicos. Integrei o serviço de internamento e de urgência, diurno e noturno, onde efetuei colocação de cateteres, recolha de sangue, algaliação, entubação, contenção dos animais e administração de fármacos. Na rotação de cirurgia, participei em cirurgias de tecidos moles e de ortopedia e fui também responsável pela preparação cirúrgica dos animais e pela sua monitorização anestésica.

Na UTCVM integrei os serviços de oncologia, oftalmologia, cardiologia e medicina interna. De modo geral, faziam parte das minhas competências a realização de consultas de admissão, exame físico geral e dirigido, elaboração de uma lista de problemas e de um plano de abordagem diagnóstica e terapêutica. Faziam parte das minhas responsabilidades o contacto diário com os proprietários, a atualização da informação no sistema operativo e a realização de consultas de alta dos pacientes.

No HCV-UAB fiz rotações pelo serviço de Medicina Interna. Auxiliei em diversas tarefas, tais como realização de exames físicos e medicações, recolha de sangue, recolha de urina por cistocentese e colocação de cateteres. Nas consultas acompanhava os internos, participava na elaboração da lista de problemas e de diagnósticos diferenciais, auxiliava na realização dos exames complementares e discutia os planos de diagnóstico e de tratamento com os residentes e diplomados.

Os objetivos propostos para este estágio consistiam no desenvolvimento de raciocínio clínico, na aplicação e aprofundamento de conhecimentos teórico-práticos adquiridos durante os cinco anos do mestrado, no aumento da perícia na realização de atos médico-veterinários, na aquisição de autonomia e no desenvolvimento da capacidade de comunicação e de trabalho em equipa. É com grande satisfação que confirmo que os objetivos estipulados foram cumpridos.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Ana Patrícia Fontes de Sousa pela atenção, sugestões, excelência e disponibilidade ao longo desta última fase do meu percurso académico.

Ao Dr. Luís Lobo por me ter dado a oportunidade de estagiar e aprender com uma excelente equipa de profissionais. Aos médicos e enfermeiras do Hospital Veterinário do Porto pela simpatia, paciência, aprendizagem e por me ensinarem a valorizar o bem-estar dos pacientes.

Ao Dr. Alfred Legendre pela recepção acolhedora, simpatia e pela oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee. A toda a fantástica equipa do UTCVM pela aprendizagem, simpatia e hospitalidade. Um obrigado especial à Dra. Martin, Dra. Rodrigues, Dr. Chen, Dra. Newbold, Dra. Lennon, Dr. Ryan, Dra. Stokes pela disponibilidade, motivação e confiança demonstrada nas minhas capacidades.

Ao Dr. Xavier Roura pela oportunidade de integrar uma equipa de excelência e por se demonstrar sempre disponível para esclarecer dúvidas. A toda a excelente equipa do HCV que me recebeu de braços abertos, pela simpatia e formação. Agradeço especialmente à Dr. Anna Vila, Dr. Albert Lloret pela disponibilidade, pela sistematização após cada caso clínico e por me terem incentivado a querer aprofundar os meus conhecimentos veterinários.

Ao corpo docente do ICBAS e à equipa do Hospital UPVet por me terem concedido uma formação exemplar. Um obrigado especial aos professores Paula Proença, Augusto de Matos, Pablo Payo, Ana Lúcia Luís, Miguel Faria e Carla Mendonça pelos ensinamentos e crescimento tanto a nível profissional como pessoal. É um enorme prazer pertencer a esta universidade.

A todos os amigos além-fronteiras que me acolherem e me fizeram sentir em casa. Um agradecimento em especial à Ashley, Eduard, Maria Miguel, Ane.

Às pessoas extraordinárias que conheci durante estes 10 meses de estágio. Um agradecimento especial à Joana, Inês, Samanta, Filipa e Joana pelo apoio, paciência e amizade. São o que de melhor guardo desta aventura.

Aos colegas que conheci ao longo destes 6 anos no ICBAS pela amizade, paciência e aventuras. Um agradecimento especial à Patrícia, Sofia e Raquel pelo apoio nesta caminhada e por terem tornado tudo muito mais fácil.

Às minhas amigas de sempre Daniela, Inês e Sofia pelas gargalhadas, ombro-amigo, por simplesmente estarem presentes quando mais preciso.

A toda a minha família por me apoiarem e acreditarem em mim. Um obrigado especial aos meus pais pelo apoio durante todo este percurso.

À minha irmã por toda a ajuda, paciência, força e encorajamento durante tudo este

percurso, mas acima de tudo, por ser a minha inspiração e a outra metade de mim.

À Titiana por ser uma segunda mãe, pelo apoio incondicional e por demonstrar que tudo é possível e basta acreditar.

Aos meus gatos Nicha, Doby, Pirolito e ao meu cão Pipo, por todo o carinho, companhia e inspiração.

A todos, muito obrigada!

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

%- Percentagem	ECG- Eletrocardiograma
<- Menor	e.g.- <i>Exempli gratia</i>
>- Maior	ELISA- <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
≤- Menor ou igual	FA- Fosfatase alcalina
®- Produto registado	FC- Frequência cardíaca
° C- Graus Celsius	fL- Fentolitro
µg- Microgramas	fPLI- <i>Feline pancreatic lipase immunoreactivity</i>
µL- Microlitros	FR- Frequência respiratória
α- Alfa	fTLI- <i>Feline trypsin-like immunoreactivity</i>
ACh- <i>Acetylcholine</i>	g- Gramas
AChR- <i>Acetylcholine receptor</i>	GGT- Gama glutamil traspeptidase
AD- Átrio direito	GI- Gastrointestinal
ADN- Ácido desoxirribonucleico	GL- Gânglio linfático
AE- Átrio esquerdo	h- Horas
Ag-Ac- Antigénio- Anticorpo	Hct- Hematócrito
AHS- <i>American Heartworm Society</i>	HCV-UAB- <i>Hospital Clínic Veterinari da Universidade Autónoma de Barcelona</i>
ALT- Alanina transaminase	HVP- Hospital Veterinário do Porto
aPTT- Tempo parcial de tromboplastina ativada	IBD- <i>Inflammatory bowel disease</i>
AST- Aspartato aminotrasferase	IM- Intramuscular
BID- A cada 12 horas	IV- Intravenoso
bpm- Batimentos por minuto	Kg- Quilograma
CAAF- Citologia aspirativa por agulha fina	L- Litro
CD- Recetor do complemento	LES- Lupus eritematoso sistémico
CE- Corpo estranho	m ² - Metro ao quadrado
CHCM- Concentração de hemoglobina corpuscular média	mg- Miligrama
CHOP- <i>Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone/ Prednisolone</i>	MG- Miastenia gravis
CID- Coagulação intravascular disseminada	mL- Mililitro
cm- Centímetros	MHC- Major histocompatibility complex
dL- Decilitro	mmol- Milimoles
	nmol- Nanomoles
	OMS- Organização Mundial de Saúde
	PA- Pancreatite aguda

PARR- *PCR for Antigen Receptor Rearrangement*

PC- Pancreatite crônica

PCR- *Polymerase chain reaction*

PET- Tomografia por emissão de positrões

PIF- Peritonite infecciosa felina

PO- Oral, *per os*

ppm- Pulsações por minuto

PT- Tempo de protrombina

PTHrP- Parathyroid hormone-related peptide

PTs- Proteínas totais

PU-PD- Poliúria- polidipsia

QID- A cada 6 horas

QOD- A cada 48 horas

RM- Ressonância magnética

rpm- Respirações por minuto

s- Segundos

SC- Subcutânea

SID- A cada 24 horas

SIRS- Systemic Inflammatory Response Syndrome

SNC- Sistema nervoso central

Spec fPL- *Specific Feline Pancreatic Lipase*

TC- Tomografia computadorizada

Th- Linfócitos T *helper*

TID- A cada 8 horas

TLR- *Toll-like receptors*

TRC- Tempo de repleção capilar

U- Unidade

UTCVM- *University of Tennessee, College of Veterinary Medicine*

UW-Madison- *University of Wisconsin-Madison*

VCM- Volume corpuscular médio

VD- Ventrículo direito

VE- Ventrículo esquerdo

Índice

Resumo	i
Agradecimentos	ii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	iv
Índice	vi
Caso clínico Nº1: Oncologia- Linfoma multicêntrico	1
Caso clínico Nº2: Pneumologia- Aspergilose nasal	7
Caso clínico Nº3: Cardiologia- Dirofilariose canina	13
Caso clínico Nº4: Neurologia- Miastenia gravis	19
Caso clínico Nº5: Gastroenterologia- Pancreatite felina	25
Anexos	
Anexo I.....	31
Anexo II.....	33
Anexo III.....	34
Anexo IV.....	37
Anexo V.....	38

Identificação do animal: Brandy, canídeo de raça Beagle, fêmea esterilizada com 7 anos de idade e 15,3 Kg de peso vivo. **Motivo da consulta:** Consulta de referência no serviço de Oncologia da UTCVM para avaliação de um linfoma diagnosticado há uma semana.

Anamnese: A Brandy vivia numa moradia em Knoxville, Tennessee, com acesso a exterior público e privado e coabitava com outro cão saudável, vacinado e desparasitado. Era alimentada com ração seca de qualidade *premium* e tinha livre acesso a água. Estava devidamente desparasitada (interna e externamente) e vacinada (raiva, esgana, hepatite infecciosa canina, parainfluenza e parvovirose). Não apresentava passado médico ou cirúrgico relevante. Há uma semana o tutor verificou um aumento generalizado dos gânglios linfáticos e dirigiu-se ao seu Médico Veterinário. No exame físico geral a Brandy apresentava aumento do diâmetro e alteração da consistência dos gânglios linfáticos submandibulares e poplíteos, sendo que os restantes parâmetros estavam normais. Foram realizadas análises sanguíneas (hemograma e bioquímica sérica), testes coprológicos, testes serológicos de ehrlichiose, anaplasiose, doença de Lyme e dirofilariose, e CAAF dos gânglios linfáticos aumentados. Os resultados do hemograma e da bioquímica sérica estavam normais, os testes serológicos e a coprologia foram negativos e a CAAF foi compatível com linfoma. Foi então referida para o UTCVM para estadiamento e definição de plano terapêutico.

Exame de estado geral e dirigido: Estado mental normal e temperamento equilibrado. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 8/9, pulso e movimentos respiratórios normais com frequências de 120 ppm e de 28 rpm, respetivamente e apirética (38,2°C). As mucosas apresentavam-se rosadas, húmidas, brilhantes e com TRC <2 segundos. Identificou-se aumento do diâmetro e alteração da consistência dos gânglios linfáticos (GL) submandibulares, pré-escapulares, poplíteos e axilar esquerdo (Anexo I, tabela 1). O restante exame físico não apresentava alterações relevantes.

Lista de problemas: Linfadenopatia generalizada e obesidade.

Diagnósticos diferenciais: Neoplasias hematopoiéticas primárias (e.g. linfoma, histiocitose maligna, leucemia, mieloma múltiplo), neoplasia metastática (e.g. mastocitoma) linfadenite bacteriana (e.g. *Brucella canis*, *Mycobacterium*, *Yersinia pestis*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Bartonella* spp.), linfadenite parasitária (e.g. leishmaniose), linfadenite fúngica (e.g. blastomicose, histoplasiose) e hiperplasia reativa (e.g. LES).

Exames complementares: 1) Hemograma e bioquímica sérica: sem alterações; 2) Análise da urina (obtida por micção espontânea): sem alterações; 3) CAAF do GL poplíteo esquerdo: amostra com elevada celularidade, com predomínio de linfócitos de médias a grandes dimensões; algumas células apresentavam anisocitose, anisocariose e algumas figuras mitóticas. Assim, a imagem citológica é compatível com linfoma de células grandes (Anexo I, figura 1); 4) Imunofenotipagem por citometria de fluxo de CAAF GL poplíteo direito: compatível com linfoma das células B, dado que a maioria das células era positiva para os marcadores CD45

(panleucócitos >98%), MHC classe II (células apresentadoras de antígenos >95%) e CD21 (células B >71%) e uma minoria era positiva para os marcadores CD5 (células T 23%), CD4 (células T *helper* 21%) e CD8 (células T citotóxicas 6%).

Diagnóstico: Linfoma multicêntrico de células B (células grandes) estágio IIIa.

Tratamento: Após a confirmação do diagnóstico, a Brandy iniciou tratamento com o protocolo de quimioterapia UW-Madison CHOP de 25 semanas no dia da consulta, segundo o esquema apresentado no Anexo I, tabela 2. Foi prescrito citrato de maropitant (2 mg/Kg PO SID, durante 5 dias consecutivos) e metronidazol (15 mg/Kg PO BID) para serem administrados caso a Brandy apresentasse náusea, vômito e/ou diarreia devido à terapia quimioterápica. Após uma semana de tratamento, a Brandy apresentou remissão parcial. Passadas seis semanas após o início do tratamento obteve-se remissão completa (gânglios linfáticos normais; Anexo 1, tabela 1), mantendo-se assim até à data da elaboração deste relatório.

Prognóstico: Reservado, pelo facto de não existir cura, sendo que o tratamento quimioterápico baseado no protocolo CHOP permite períodos de sobrevida entre 10-12 meses e cerca de 20-25% dos animais podem alcançar os 2 anos de vida após o diagnóstico.⁷

Discussão: O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum nos cães (aproximadamente 83%) e representa 7-24% de todas as neoplasias caninas.⁷ É uma neoplasia maligna com origem nas células linforeticulares e desenvolve-se nos tecidos linfóides (gânglios linfáticos, baço e medula óssea), podendo também ocorrer noutros tecidos.^{4,7} O linfoma pode surgir em qualquer idade ou sexo, no entanto, cães de meia-idade a velhos (6-9 anos) são os mais afetados e as fêmeas não esterilizadas possuem menor risco de desenvolver linfoma. Apesar desta neoplasia poder afetar qualquer raça, possui maior incidência em raças como o Boxer, Bull Mastiff, Basset Hound, São Bernardo, Scottish Terrier, Airdale e Bulldog.⁷ A etiologia do linfoma canino é ainda desconhecida e multifatorial, mas pensa-se estar relacionada com fatores moleculares e genéticos (e.g. alterações cromossómicas e alterações na expressão de determinados genes supressores de tumores e oncogenes); fatores infecciosos (e.g. retrovírus); fatores ambientais (e.g. exposição a químicos e a campos magnéticos), e fatores imunológicos (e.g. doenças imunomediadas como a trombocitopénia imuno-mediada).^{4,7,8} O linfoma pode ser classificado com base na sua localização anatómica, critérios histológicos e características imunofenotípicas.⁷ O linfoma tem quatro formas de apresentação anatómica: multicêntrica, mediastínica, alimentar e extranodal, a qual pode ocorrer em qualquer órgão ou tecido (pele, olho, rim, SNC, cavidade nasal).^{3,4} O linfoma multicêntrico é a apresentação mais comum (aproximadamente 84%) e é caracterizado pela presença de linfadenopatia generalizada não dolorosa, e ocasionalmente pode ocorrer hepato/esplenomegália, envolvimento da medula óssea e/ou infiltração pulmonar difusa. Como no caso da Brandy, a maioria dos cães não apresenta sinais clínicos sistémicos, no entanto quando presentes são inespecíficos e incluem anorexia, perda de peso, vômitos, diarreia, dispneia, PU-PD, febre e letargia. Podem surgir sinais

clínicos secundários a síndromes paraneoplásicas, sendo a anemia e a hipercalemia maligna as alterações mais comuns no linfoma.⁷ A hipercalemia é clinicamente caracterizada por anorexia, perda de peso, fraqueza muscular, letargia, PU-PD, depressão e coma, no entanto é mais comum em linfomas de células T e/ou linfomas mediastínicos. Esta alteração poderá resultar da produção de uma proteína semelhante à hormona da paratiróide (PTHrP) pelas células neoplásicas.^{3,7,8} Os diagnósticos diferenciais para o linfoma multicêntrico incluem doenças que originam linfadenopatia generalizada, tais como infeções bacterianas, víricas, parasitárias e fúngicas, doenças imunomediadas (poliartrite, vasculite, LES e pênfigos), outras neoplasias hematopoiéticas (leucemia, mieloma múltiplo e histiocitose maligna) e metástases nos gânglios linfáticos (carcinomas e mastocitomas).⁷

O diagnóstico definitivo é conseguido através do exame físico, hemograma, bioquímica sérica (incluindo eletrólitos), análise de urina e citologia/histologia dos gânglios linfáticos afetados. O exame físico deve incluir a realização de um exame retal e a inspeção de todos os gânglios linfáticos acessíveis à palpação com registo dos gânglios linfáticos aumentados e respetivas dimensões de forma a ter uma comparação para avaliar a resposta ao tratamento. As mucosas podem indicar sinais de anemia, trombocitopenia, falência orgânica ou azotemia como palidez, icterícia, petéquias e ulceração e na palpação abdominal pode ser possível detetar organomegalia ou linfadenopatia mesentérica.⁷ Relativamente ao hemograma, a anemia não regenerativa normocítica normocrômica é a alteração mais observada, consistente com anemia de doença crónica. Se existir afeção da medula óssea pode-se também observar trombocitopenia, leucopenia e linfócitos atípicos em circulação.^{7,8} Pode-se também observar neutrofilia e linfocitose.⁷ As alterações na bioquímica sérica podem ocorrer devido ao desenvolvimento da neoplasia ou de síndromes paraneoplásicas.³ A azotemia pode indicar afeção do linfoma a nível renal, nefrose por hipercalemia ou azotemia pré-renal, devido a desidratação, sendo importante complementar os resultados com análise de urina. Por sua vez, um aumento das enzimas hepáticas ou da bilirrubina pode indicar infiltração hepática e o aumento da concentração de globulinas, normalmente monoclonais, pode ocorrer, no entanto esta alteração bioquímica é infrequentemente em linfomas de células B.⁷ Na maioria dos casos, como na Brandy, o diagnóstico definitivo é efetuado através de CAAF de um gânglio linfático afetado, dado ser um método de diagnóstico rápido, seguro, eficaz e minimamente invasivo,^{1,5} devendo-se evitar os gânglios linfáticos aumentados que drenam áreas reativas, como os GL submandibulares, dando preferência aos GL pré-escapulares ou poplíteos.⁷ Contudo, o diagnóstico pode também ser efetuado pela análise histológica de biópsia excisional de um gânglio linfático afetado.^{1,5} Este método permite avaliar a arquitetura tecidular e o índice mitótico, classificando o linfoma em baixo, intermédio ou alto grau.^{7,8} Pode-se ainda recorrer à imunofenotipagem para determinar o tipo celular do linfoma (células T ou B), através de imunocitoquímica, imunohistoquímica, citometria de fluxo, ou realizar PARR para confirmar o

diagnóstico.^{1,5,7} Além disso, a observação de uma população de células homogêneas com o mesmo imunofenótipo, onde é esperada uma população heterogênea de linfócitos, pode indicar a existência de neoplasia.⁷ Os linfomas multicêntricos são aproximadamente 60-80% de células B e 10-38% de células T.^{7,8}

Após o diagnóstico deve-se determinar a extensão do linfoma pelo estadiamento clínico através da realização de radiografias torácicas e abdominais, ecografia abdominal e, se necessário, CAAF ou biópsia ecoguiada do fígado, do baço ou dos gânglios linfáticos abdominais.^{4,7} Em animais com anemia, linfocitose, linfócitos atípicos na circulação e com outras citopenias está recomendado realizar punção ou biópsia da medula óssea.^{3,4,7} TC, a RM, o PET e o PET-TC podem também ser utilizados, sendo que o PET-TC é um método promissor para avaliar a resposta ao tratamento e identificar possíveis recidivas. De forma a uniformizar o estadiamento clínico, a OMS desenvolveu um sistema de classificação (Anexo I, tabela 3). Mais de 80% dos cães inclui-se nos estádios mais avançados da doença (estádios III a IV).⁷ Relativamente à Brandy, esta apresenta um linfoma multicêntrico no estágio III e subestádio “a”, uma vez que tinha como único sinal clínico linfadenopatia generalizada e as análises sanguíneas não evidenciavam doença sistêmica. Porém, a afeção de outros órgãos não foi determinada, visto o tutor ter optado por não realizar mais exames complementares, dado que estes não iam alterar a escolha do tratamento.

O tratamento preconizado não é curativo e o seu principal objetivo é melhorar a qualidade de vida do animal e prolongar o seu tempo de vida.⁷ No entanto, se não se realizar tratamento, a maioria dos animais morre em média 4-6 semanas após o diagnóstico. A quimioterapia é o tratamento de eleição no linfoma canino, sendo os protocolos baseados no CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) a primeira linha de tratamento pois, embora seja uma terapia mais morosa e possua mais efeitos secundários, tem períodos de remissão e tempos de sobrevida mais prolongados.^{4,7} A maioria dos protocolos quimioterápicos baseados no protocolo CHOP possuem taxas de remissão de 80-90% e períodos de sobrevida entre os 10-12 meses, sendo que 20-25% dos animais podem ultrapassar os 2 anos de vida após o diagnóstico.⁷ Caso os tutores não aceitem este plano terapêutico, existem outros protocolos de quimioterapia baseados na administração de um único agente quimioterápico como a doxorrubicina (30 mg/m² IV, a cada 3 semanas num total de 5 tratamentos) com prednisona (2 mg/Kg PO SID, durante 7 dias e posterior descontinuação por 3 semanas); no entanto este protocolo tem períodos de remissão e tempos de sobrevida mais curtos (6 a 8 meses).^{7,8} Por outro lado, caso os tutores não aceitem o plano terapêutico endovenoso pode-se recomendar a administração oral de lomustina (70 mg/m², a cada 3 semanas por 5 tratamentos) e prednisona, tendo um período de remissão de pelo menos 40 dias, ou caso os tutores não aceitem o plano terapêutico pode-se recomendar a administração de prednisona, com um período de remissão de 1-2 meses. Antes de iniciar este tratamento, deve-se alertar os tutores

que, se posteriormente quiserem fazer uma terapia mais agressiva, estes cães têm maior probabilidade de desenvolver resistência aos quimioterápicos e tempos de remissão e de sobrevida mais curtos.⁷ No caso da Brandy, o tratamento selecionado foi o protocolo UW-Madison CHOP de 25 semanas (Anexo I, tabela 4).² A doxorrubicina é um antibiótico antitumoral, administrado por via endovenosa lenta e com possíveis efeitos secundários, distúrbios gastrointestinais, mielossupressão, reação anafilática e possível falência cardíaca ou cardiomiopatia dilatada, devido à sua cardiotoxicidade cumulativa. Deste modo, antes da 1.^a e da 4.^a administrações deve-se realizar ecocardiografia², sendo que no caso da Brandy se revelou normal. De modo a prevenir a ocorrência de reações anafiláticas administrou-se 30 minutos antes da doxorrubicina, um anti-histamínico (difenhidramina). A ciclofosfamida é um fármaco alquilante que pode ser administrado por via oral ou endovenosa, e tem como efeitos adversos, distúrbios gastrointestinais, mielossupressão moderados e cistite hemorrágica estéril. Para evitar a ocorrência de cistite administrou-se furosemida e foi recomendado uma hidratação adequada de forma a aumentar a frequência de micção. A vincristina é um alcalóide da vinca, administrada sob a forma de *bólus* e que possui como possíveis efeitos secundários, toxicidade gastrointestinal e mielossupressão. Tanto a doxorrubicina como a vincristina são agentes com capacidade vesicante e, por isso, podem originar necrose dos tecidos em caso de extravasamento.² No caso da Brandy para garantir uma melhor qualidade de vida durante o tratamento recomendou-se a administração de citrato de maropitant em caso de náuseas/vómitos, e de metronidazol em caso de diarreia. Antes de cada tratamento quimioterápico foram recolhidas informações sobre o estado geral da Brandy e foi realizado um exame físico geral, com medição e registo das dimensões dos gânglios linfáticos, bem como a realização de um hemograma. Para administrar quimioterapia mielossupressora, o animal deve ter no mínimo 1 500 neutrófilos/ μ L e 50 000 plaquetas/ μ L. Se estes valores forem inferiores deve-se esperar 5-7 dias e administrar antibiótico durante 5-7 dias para prevenir infeções, em caso da neutropenia ser inferior a 1 000/ μ L e posteriormente, repetir o hemograma.⁷ No caso da Brandy, após a 1.^a administração de ciclofosfamida e de doxorrubicina ocorreu neutropenia inferior ao valor mínimo recomendado. A divisão da dose por dois dias consecutivos na 2.^a administração de ciclofosfamida e a redução da dose de doxorrubicina em 15% da dose inicial na 2.^a administração permitiu controlar os efeitos de mielossupressão. Após o final do tratamento deve-se realizar um controlo regular dos gânglios linfáticos para avaliar o estado de remissão. Caso o período de tempo entre o final do tratamento e a ocorrência de recidiva do linfoma seja superior ou igual a 8 semanas, pode-se aplicar o mesmo protocolo da indução na re-indução. No entanto, se esse intervalo de tempo for inferior a 8 semanas deve-se utilizar protocolos de resgate com agentes farmacológicos diferentes dos utilizados no protocolo CHOP.⁷ Os protocolos de resgate normalmente têm taxas de resposta inferiores e os animais sujeitos a estes protocolos têm 20-50% de probabilidade de remissão completa e um período de remissão de 2-3 meses.^{6,8} O

protocolo de resgate de primeira linha é constituído por L-asparaginase, lomustina e prednisona. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos vários estudos sobre a imunoterapia como forma de tratamento. Assim, a utilização de anticorpos monoclonais ou de vacinas anti-tumorais pode ser o próximo passo no tratamento do linfoma canino.^{6,7}

O prognóstico do linfoma é multifatorial, dependendo do estágio e do subestádio clínico, da presença de anemia, da imunofenotipagem, da histopatologia, do pré-tratamento com glucocorticóides, da localização anatómica, da presença de linfadenopatia no mediastino cranial, do sexo, entre outros.⁷ Vários estudos demonstram que os cães com linfoma de células T apresentam uma menor taxa de remissão completa e um menor tempo de sobrevida comparativamente aos linfomas de células B. Relativamente à classificação, os cães com subestádio “b” (com sinais clínicos) possuem pior prognóstico do que os cães com subestádio “a”. Por outro lado, os cães com estágio I e II apresentam melhor prognóstico que os cães com estádios mais avançados. O linfoma de grau intermédio a elevado tende a ter uma melhor resposta à quimioterapia, embora as recidivas ocorram mais cedo. Por outro lado, os linfomas de baixo grau têm pior resposta ao tratamento, mas um tempo de sobrevida mais longo. A localização do linfoma é um fator de prognóstico, pois linfomas GI difusos, linfomas hepato-esplénicos, linfomas do SNC e linfomas cutâneos difusos possuem pior prognóstico. Outro fator de prognóstico é o sexo, uma vez que, fêmeas apresentam melhor prognóstico, pois os machos possuem maior incidência para linfomas de células T. A presença de anemia, hipercalcemia maligna e linfadenopatia mediastínica cranial são indicativos de pior prognóstico.^{7,8} Relativamente ao linfoma multicêntrico e de células B diagnosticado à Brandy, este tipo apresenta períodos de remissão e de sobrevida mais longos e como a Brandy não apresentava sinais clínicos de doença sistémica, anemia ou hipercalcemia maligna tem um prognóstico de sobrevida favorável.⁷

Referências bibliográficas

- 1-Burkhard MJ, Bienzle D (2013) "Making sense of lymphoma diagnostics in small animal patients" **Vet Clin Small Anim**, 43, 1331–1347.
- 2-Chun R (2009) "Lymphoma: which chemotherapy protocol and why?" **Topics in Companion Animal Medicine**, 24 (3), 157-162.
- 3-Couto G, Nelson RC (2014) "Lymphoma" **Small Animal Internal Medicine**, 5.^a Ed, Elsevier, 1160-1174.
- 4-Dobson J, Lascelles D (2011) "Tumours of the haemopoietic system" **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**, 3.^a Ed, BSAVA, 285-291.
- 5-Sapierzyński R, Kliczkowska-Klarowicz K, Jagielski D (2016) "Cytodiagnostics of canine lymphomas- possibilities and limitations" **Polish Journal of Veterinary Sciences**, 19 (2), 433–439.
- 6-Marconato L (2011) "The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: A review of recent developments and future prospects" *in* **The Veterinary Journal** 188, 34-38.
- 7-Withrow S, Vail D, Page R (2012) "Hematopoietic tumors" **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5.^a Ed, Elsevier, 608-627.
- 8-Zandvliet M (2016) "Canine lymphoma: a review" **Veterinary Quarterly**, 36 (2), 76-104.

Identificação do animal: Moose, canídeo de raça Rottweiler, macho castrado com 1 ano de idade e 40,5 Kg de peso vivo. **Motivo da consulta:** Consulta de referência no serviço de Medicina Interna da UTCVM devido a epistaxis unilateral direita, despigmentação e hiperqueratose nasal.

Anamnese: O Moose vivia numa moradia, com acesso a exterior público e privado, sem coabitantes. Era alimentado com ração seca de qualidade *premium* (Royal Canin Rottweiler®) e tinha livre acesso a água. Estava devidamente desparasitado (interna e externamente) e vacinado. O Moose tinha sido adotado há 2 semanas, e desde essa altura apresentava espirros acompanhados de epistaxis. Dado o aumento da frequência da epistaxis, os tutores dirigiram-se ao Médico Veterinário que verificou que o Moose apresentava espirros, epistaxis unilateral direita, despigmentação e hiperqueratose nasal. Os restantes parâmetros do exame físico, bem como o hemograma e a bioquímica sérica realizados estavam normais. O tratamento prescrito foi amoxiciclina e ácido clavulâmico (13 mg/Kg PO BID, durante 7 dias) e o Moose foi, então, referido para o UTCVM para realizar mais exames complementares.

Exame de estado geral e dirigido: Estado mental normal e temperamento equilibrado. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 4/9, pulso normal com frequência de 110 ppm, a arfar e apirético (38,7°C). As mucosas estavam rosadas, húmidas e com TRC <2 segundos. Apresentava despigmentação e hiperqueratose nasal, epistaxis unilateral direita, ulceração ventral na narina direita e aumento do fluxo de ar na narina direita. Verificou-se, ainda, ligeiro aumento dos gânglios linfáticos submandibulares, com ausência de dor facial e assimetrias e sem dificuldade de mastigação. Exame oral e restantes parâmetros foram considerados normais.

Lista de problemas: Epistaxis unilateral direita, despigmentação e hiperqueratose nasal, ulceração ventral na narina direita, aumento do fluxo de ar na narina direita, espirros e ligeira linfadenomegalia submandibular.

Diagnósticos diferenciais: Neoplasia nasal (e.g. linfoma, fibrossarcoma, adenocarcinoma, osteossarcoma), rinite fúngica (e.g. aspergilose nasal, criptococcose), vasculite imuno-mediada, hipertensão, coagulopatias (e.g. trombocitopénia, trombocitopatias, deficiência no fator de *Von Willebrand*, deficiência nos fatores de coagulação).

Exames complementares: 1) Contagem de plaquetas: Ligeiramente aumentada ($491 \times 10^3/\mu\text{L}$ [147-423]); 2) Provas de Coagulação: PT/aPTT normais; 3) Tomografia computadorizada do crânio: Na cavidade nasal direita observou-se rinite destrutiva (osteólise dos turbinados nasais e do septo nasal) e sinusite frontal direita com lise de aproximadamente 1,6 cm da placa cribiforme, com presença de material lobular a este nível. Na cavidade nasal e no seio frontal esquerdo não foram observadas alterações. Foi também observado uma ligeira linfadenomegalia submandibular, mais marcada no lado direito (Anexo II, figura 1). 4) Rinoscopia: Na cavidade nasal direita observou-se severa osteólise dos turbinados nasais, mucosa nasal eritematosa e elevada quantidade de muco, o que impossibilitou a inspeção dos

seios nasais. Foram recolhidas duas amostras de placa para cultura (uma da parte rostral do seio frontal e a outra da cavidade nasal) (Anexo II, figura 2). A cavidade nasal esquerda não apresentava alterações visíveis. 5) Cultura aeróbia/anaeróbia/fúngica das placas: Crescimento de *Aspergillus*. 6) Teste de suscetibilidade antifúngica: O resultado indica que este fungo é mais sensível ao posaconazol (0,125 µg/mL) e mais resistente ao fluconazol (>64 µg/mL), sendo que apresenta uma boa sensibilidade ao itraconazol (1,00 µg/mL) (Anexo II, tabela 1).

Diagnóstico: Aspergilose nasal.

Tratamento: O Moose realizou trepanação dos seios frontais e rinoscopia para desbridamento das placas fúngicas e instilação de clotrimazol a 1% (2x30g) intra-nasal e intra-sinusal e ficou internado 24 horas para monitorização. Durante este período foi medicado com cloridrato de tramadol (4 mg/Kg PO BID), gabapentina (7 mg/Kg PO TID) e itraconazol (5 mg/Kg PO BID) e não apresentou sinais clínicos de afeção neurológica. O Moose teve alta médica com itraconazol para 3 semanas (5 mg/Kg PO BID, durante 7 dias e depois passar para SID, durante 14 dias) e com cloridrato de tramadol (4 mg/Kg PO BID) e gabapentina (7 mg/Kg PO TID) para serem administrados em caso de dor. No sentido de monitorizar os efeitos secundários da administração de itraconazol sugeriu-se a realização de bioquímica sérica (AST, ALT e FA), 1 a 2 semanas após o início do tratamento e a monitorização de sinais clínicos de toxicidade (e.g. letargia, anorexia, vômito, diarreia, hiporexia e icterícia). Também se recomendou a monitorização de sinais neurológicos, nomeadamente depressão, letargia, convulsões, ataxia e *head tilt*, devido à aplicação tópica de clotrimazol a 1%. A reavaliação por rinoscopia, trepanação dos seios frontais e a aplicação tópica de antifúngico na cavidade nasal direita deverá ser realizada mensalmente até não serem visíveis placas fúngicas.

Prognóstico: Reservado, uma vez que o Moose apresentava infeção grave com envolvimento da placa cribiforme e risco de desenvolver sinais de neurotoxicidade.

Discussão: O *Aspergillus* spp. é um fungo filamentoso saprófita e ubiqüitário presente no solo que desempenha um papel importante na reciclagem ambiental, cujos esporos são essencialmente transportados por via aérea e que pode atuar, por vezes, como agente oportunista.^{4,7} O agente etiológico mais comum na rinite fúngica é o *A. fumigatus*, no entanto foram descritos outros agentes etiológicos como o *A. nidulans*, *A. flavus*, *A. tubingensis*, *A. uvarum*, *Penicillium* spp. ou *Cryptococcus neoformans*. Atualmente, suspeita-se que uma disfunção imunitária na mucosa nasal pode estar relacionada com a patogénese da doença, através de um desequilíbrio entre os sinais pro-inflamatórios (imunidade Th1) e anti-inflamatórios (imunidade Th17 e possivelmente células T reguladoras). Um defeito na expressão ou na função do recetor TLR pode desencadear a disfunção primária para a infeção por *Aspergillus*.⁴ A aspergilose nasal afeta principalmente cães macho jovens a meia-idade, de raça dolicocefálica e mesocefálica, como o Golden Retriever, Pastor Alemão, Border Colli.^{4,6} As infeções fúngicas causam lesões graves na mucosa nasal e osteólise dos turbinados nasais, podendo afetar

tecidos periorbitais e a placa cribiforme, devido a necrose e/ou proliferação por vasculite, toxinas fúngicas dermonecróticas e infiltrado inflamatório.^{6,7} A aspergilose nasal pode ser primária ou secundária a neoplasia nasal, imunossupressão/imunodeficiência, presença de corpo estranho nasal, doença dentária ou trauma facial.³ Os sinais clínicos mais comuns incluem corrimento nasal crónico unilateral ou bilateral, mucoso ou sanguinopurulento, dor facial, epistaxis intermitente e despigmentação e/ou ulceração nasal. Podem também apresentar espirros, estridor inspiratório, coluna de ar normal ou aumentada ipsilateralmente, letargia e hiporexia. Ocasionalmente, em casos mais graves, pode-se ainda observar deformação e tumefação facial, epífora, convulsões e alteração do comportamento pelo envolvimento do SNC, devido à destruição da placa cribiforme.^{4,5,7} A aspergilose nasal é a segunda causa mais comum de corrimento nasal crónico nos cães, correspondendo a 7-34% dos casos de doença nasal.² As outras causas comuns são neoplasias nasais, presença de corpo estranho nasal, doença periodontal e rinite linfoplasmocitária, alérgica ou bacteriana.⁵ A doença nasal é a causa mais frequente de epistaxis; contudo, é necessário descartar causas sistémicas, como a hipertensão sistémica, distúrbios de coagulação, mieloma múltiplo e erliquiose.⁴ Assim, perante um quadro clínico de epistaxis, como o caso do Moose, é recomendado realizar hemograma, bioquímica sérica, provas de coagulação e medição de pressões arteriais. A leucocitose neutrofílica, a diminuição do hematócrito e uma ligeira hiperglobulinemia são as alterações laboratoriais mais comuns.⁵ Relativamente ao Moose, somente a contagem de plaquetas estava ligeiramente aumentada devido à ativação de processos da cascata de coagulação para controlar a hemorragia nasal.

O diagnóstico definitivo deve ser obtido através da anamnese e dos sinais clínicos, assim como da realização de exames complementares (e.g. radiografias, TC, RM, rinoscopia, citologia, histologia, cultura fúngica e/ou serologia).⁴ No presente caso optou-se pela realização de TC, rinoscopia e cultura fúngica. A TC, tal como outros exames imagiológicos, deve ser realizada antes da rinoscopia ou da recolha de amostras por biópsia, uma vez que a hemorragia resultante poderia ocultar lesões ou alterar a qualidade das imagens.⁴ Relativamente às radiografias devem-se realizar projeções dorsoventrais e laterais do crânio, intra-orais da cavidade nasal e do maxilar, bem como rostrocaudais dos seios frontais. A destruição dos turbinados nasais é evidente pelo aumento da radiolucência generalizada ou pontual, sendo que o aumento da opacidade ou a existência de vários padrões de densidade pode indicar a presença de placas fúngicas, detritos ou corrimento nasal.⁷ Também se pode recorrer à TC, tendo maior sensibilidade que as radiografias, pois permite determinar a extensão das lesões, detetar lesões corticais ósseas, identificar a destruição cavitária dos turbinados nasais, a presença de uma quantidade variável de tecido mole (secreção e/ou fungo), o espessamento da mucosa e a integridade da placa cribiforme.⁴ Em relação à RM não estão descritas vantagens de diagnóstico em comparação com a TC.^{7,4} A rinoscopia permite visualizar a destruição dos turbinados nasais e a

colheita de amostras.⁴ As colónias fúngicas são tipicamente placas difusas brancas a esverdeadas aderidas à mucosa nasal ou sinusal, sendo que a confirmação do agente etiológico deve ser realizada por citologia, histologia e/ou cultura fúngica.⁵ No entanto, a ausência de colónias não exclui o diagnóstico de aspergilose.³ Além disso, é possível realizar tratamento tópico pelo desbridamento e colocação dos cateteres de infusão.⁴ A maior limitação da rinoscopia é a incapacidade de avaliar a integridade da placa cribriforme, de modo que deve ser complementada pela realização de TC. Relativamente à citologia, a sua sensibilidade está dependente do tipo de amostra, sendo que as citologias por aposição ou raspagem de lesões suspeitas recolhidas por biópsia apresentam maior sensibilidade que as citologias de exsudados ou de zaragatoas nasais.⁴ Porém, a presença de fungos na citologia pode apenas indicar uma colonização normal.⁷ Relativamente à histologia, esta é considerada um método mais preciso que a citologia, e permite a deteção de hifas, de úlceras na mucosa e de infiltrado inflamatório, composto geralmente por neutrófilos e células mononucleares.⁷ A sensibilidade deste método está também dependente do tipo de amostras recolhidas por biópsia, com preferência para amostras de placas fúngicas em vez de mucosa adjuvante, ou da recolha de exsudado ou de detritos necróticos.⁴ Outro método de diagnóstico utilizado é a realização de cultura fúngica, com uma especificidade de 100%. A sua sensibilidade é influenciada pela temperatura de incubação e pelo tipo de amostra. Além destas técnicas, existem testes serológicos para detetar a presença de anticorpos contra *Aspergillus*, tais como agar-gel por imunodifusão ou ELISA, com elevada especificidade (98-100% e 96,8% respetivamente), mas com reduzida a moderada sensibilidade (57-76,5% e 88,2% respetivamente), pelo que não é considerado um exame de diagnóstico adequado.⁴ Também é possível quantificar através de PCR a presença de ADN de *A. fumigatus* no sangue total ou na mucosa nasal e do antígeno galactomannan no soro, no entanto os resultados não são conclusivos.⁴ Em conclusão e de acordo com a informação obtida pela anamnese, sinais clínicos, ausência de evidências de causas sistémicas de epistaxis e com os achados imagiológicos da TC, da rinoscopia e, posteriormente, com o resultado da cultura fúngica, foi possível concluir que diagnóstico definitivo do Moose era compatível com aspergilose nasal.

As opções terapêuticas da aspergilose nasal canina incluem a administração de antifúngicos sistémicos, aplicação de antifúngicos tópicos e a realização de procedimentos cirúrgicos.^{4,7} De forma a melhorar o sucesso do tratamento deve ser realizado desbridamento das placas fúngicas por trepanação do seio frontal, rinotomia ou rinoscopia antes da terapia tópica.^{2,3} Os fármacos antifúngicos mais utilizados pertencem ao grupo azol: imidazóis (e.g. cetoconazol, clotrimazol, enilconazol) e triazóis (e.g. posaconazol, itraconazol, fluconazol). Estes agentes farmacológicos inibem a biossíntese do ergosterol, um componente da membrana dos fungos, através do bloqueio da enzima esterol 14 α -desmetilase pela enzima P450, resultando na acumulação de lanosterol nas membranas fúngicas. Apesar destes fármacos serem

antifúngicos seletivos, podem originar efeitos adversos, tais como hepatotoxicidade, anorexia e vômito e algumas interações medicamentosas, pois alguns podem interferir com a isoenzima P450 dos mamíferos.^{4,7} A terapia recomendada na aspergilose nasal consiste na aplicação tópica de antifúngico.³ No entanto, o tratamento tópico não está recomendado quando existe osteólise da placa cribiforme, devido ao risco de neurotoxicidade (meningoencefalites e sinais corticais - convulsões, alteração do estado mental ou morte), pelo contacto do fármaco com o cérebro. Contudo, em alguns animais com lesão da placa cribiforme foi administrado tratamento tópico sem que tivessem sido observadas complicações.⁴ Em casos de envolvimento extra-nasal é recomendado administrar antifúngicos orais que penetrem a barreira hematoencefálica, tais como o fluconazol ou posaconazol.^{1,4} O tratamento antifúngico sistémico não está recomendado como monoterapia, devido à sua eficácia ligeira a moderada, à necessidade de tratamento prolongado (2 a 3 meses), aos seus efeitos secundários e aos custos. Relativamente ao tratamento antifúngico tópico, preferencialmente com enilconazol e clotrimazol, este possui maior sucesso terapêutico que o sistémico, devido ao contacto direto com as colónias fúngicas.^{4,7} Atualmente existem vários procedimentos para a aplicação tópica de antifúngicos, incluindo colocação cirúrgica de cateteres de infusão ou por trepanação dos seios frontais, infusão não-invasiva, colocação de cateteres de infusão por rinoscopia, colocação de creme antifúngico por trepanação dos seios frontais, entre outros.^{4,7} Um desses procedimentos consiste na instilação de enilconazol durante 7 a 14 dias por cateteres colocados cirurgicamente na cavidade nasal. Todavia, trata-se de um procedimento que requer um período de hospitalização prolongado e apresenta como complicações a deslocação do cateter, inapetência, ptialismo, pneumonia por aspiração e intolerância à administração diária, pelo que é cada vez menos utilizado.^{5,7} A técnica de trepanação dos seios frontais para aplicação de antifúngico permite diminuir o tempo do procedimento, no entanto, tem como complicações, enfisema subcutâneo, infeção da incisão e ptialismo.^{2,7} Por sua vez, a realização de rinoscopia para tratamento tópico evita a trepanação e também as complicações associadas, mas requer um período de anestesia mais prolongado.^{5,7} Por outro lado, a aplicação de um creme antifúngico em vez da infusão melhora a retenção local do antifúngico e aumenta o período de contacto fúngico, aumentando assim o sucesso do tratamento.^{4,7} De referir ainda, outras técnicas cirúrgicas mais invasivas e que, por isso, também são menos utilizadas, tais como rinotomia com desbridamento e aplicação tópica de povidona-iodada 10% ou enilconazol 2%. Estes procedimentos devem ser utilizados em animais com lesões fúngicas que não possam ser desbridadas de outra forma, com destruição da placa cribiforme ou em casos refratários.⁴ A avaliação da eficácia do tratamento é efetuada por rinoscopia um mês após o tratamento tópico, pela ausência (indicação de cura) ou presença de placas fúngicas, sendo normalmente necessário pelo menos duas sessões de tratamento tópico para eliminar a infeção. A ausência de sinais clínicos, a realização de TC e medições seriadas de anticorpos contra *Aspergillus*, não permitem diferenciar cura de persistência da doença. A

capacidade de eficazmente desbridar as placas fúngicas contribui para o sucesso do tratamento, sendo que é pouco provável ocorrer resistências pois são alcançadas elevadas concentrações de antifúngicos nos tratamentos tópicos.^{4,7} Um dos grandes problemas da aspergilose nasal é a possibilidade de recidivar, 2 meses a 4 anos após tratamento eficaz, sendo que a lesão grave e irreversível dos turbinados nasais pode predispor a rinosinusite linfoplasmocítica crônica e/ou infecções bacterianas secundárias.⁴ Neste caso clínico, após explicar aos tutores todas as opções terapêuticas e os seus riscos associados, uma vez que o Moose apresentava infecção grave com envolvimento da placa cribiforme, optou-se por administrar sistemicamente itraconazol em vez de posaconazol. De facto, apesar deste último ser o antifúngico de eleição pelo resultado do teste de sensibilidade antifúngica, ter capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ter menos efeitos secundários e permitir um melhor resultado terapêutico, seria um tratamento muito dispendioso devido ao porte do animal.⁸ Para além da terapia sistémica foi também realizada trepanação dos seios frontais e rinoscopia para desbridamento das placas fúngicas, e instilação de clotrimazol creme a 1% nas cavidades nasais e seios frontais. Apesar de muitos autores não recomendarem efetuar tratamento tópico a animais com destruição da placa cribriforme devido ao risco de neurotoxicidade, existem casos descritos semelhantes ao do Moose que realizaram terapia tópica e não desenvolveram complicações.⁴

Referências bibliográficas

- 1-Bentley TR, Taylor AR, Thomovsky SA (2017) "Fungal infections of the central nervous system in small animals: clinical features, diagnosis, and management" **Veterinary Clinics of America: Small Animal Practice**, 48, 63-83.
- 2-Burrow R, McCarroll D, Baker M, Darby P, McConnell F, Cripps P (2012) "Frontal sinus depth at four landmarks in breeds of dog typically affected by sinonasal aspergillosis" **Veterinary Record**, 170 (1), 20-25.
- 3-Couto G, Nelson RC (2014) "Disorders of the nasal cavity" **Small animal internal medicine**, 5.^a Ed, Elsevier, 237-240.
- 4-Ettinger SJ, Feldman EC (2017) "Aspergillosis-canine", "Sneezing and nasal discharge" **Textbook of veterinary internal medicine**, 7.^a Ed, Elsevier, 2571-2579, 510-517.
- 5-King LG (2004) "Nasal discharge, sneezing, and reverse sneezing", "Fungal rhinitis" **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**, 1.^a Ed, Elsevier, 23, 284-290.
- 6-Ostrzeszewicz M, Sapiernyński R (2015) "Fungal rhinitis in dogs" **Polish Journal of Veterinary Sciences**, 18, 683-688.
- 7-Sharman MJ, Mansfield CS (2012) "Sinonasal aspergillosis in dogs: a review" **Journal of Small Animal Practice**, 434-444.
- 8-Stewart J, Blanco D, (2017) "Treatment of refractory sino-nasal aspergillosis with posaconazole and terbinafine in 10 dogs" **Journal of Small Animal Practice** 58, 504-509.

Identificação do animal: Boomer, canídeo de raça Jack Russell Terrier, macho castrado com 3 anos de idade e 8,6 Kg de peso vivo. **Motivo da consulta:** Foi apresentado ao serviço de cardiologia da UTCVM com mucosas pálidas, urina vermelha há 2 horas e diminuição de apetite há 5 dias.

Anamnese: O Boomer vivia numa moradia com acesso a exterior público e privado e coabitava com outro cão saudável, desparasitado e vacinado. Era alimentado com ração seca de qualidade *premium* e tinha livre acesso a água. Há um ano tinha sido adotado, tendo sido realizado na altura um teste de deteção de antígenos de dirofilariose, cujo resultado deu positivo. Desde então tem recebido tratamento *slow-kill* contra a dirofilariose com ivermectina (Heartgard® plus). Estava devidamente vacinado e desparasitado (interna e externamente) com ivermectina e pirantel (Heartgard® plus) e afoxolaner (NexGard®). Os tutores decidiram dirigir-se ao Médico Veterinário pois há 5 dias o Boomer começou a apresentar perda de apetite e mucosas pálidas e urina vermelha desde há 2 horas.

Exame de estado geral e dirigido: Estado mental alerta e temperamento nervoso. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 5/9, taquicardia (160 bpm), taquipneia (80 rpm) e hipertermia (39,5 °C). As mucosas apresentavam-se pálidas, húmidas e o TRC era igual a 3 segundos. Na auscultação cardíaca identificou-se um sopro sistólico grau IV/VI, localizado no lado direito. Os restantes parâmetros do exame físico não apresentavam alterações.

Lista de problemas: Sopro sistólico de grau IV/VI direito, taquicardia, taquipneia, hipertermia, hematúria/hemoglobinúria/mioglobulinúria, mucosas pálidas, TRC aumentado, teste serológico positivo para dirofilariose, hiporexia.

Diagnósticos diferenciais: Sopro sistólico direito: regurgitação da válvula tricúspide, defeito no septo interventricular, dirofilariose. Mucosas pálidas: anemia hemolítica imunomediada, hemoparasitas (e.g. babesiose, erliquiose), neoplasia (e.g. hemangiossarcoma).

Exames complementares: 1) Hemograma: Anemia regenerativa normocítica hipocrômica, leucocitose por neutrofilia, monocitose e eosinofilia (Anexo III, tabela 1); 2) Bioquímica sérica: Hiperproteinemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, aumento da AST, hipocolesterolemia, aumento da creatinina cinase, do bicarbonato e do lactato (Anexo III, tabela 1); 3) Provas de coagulação: PT e aPTT normais; 4) Análise de urina (cistocentese): Cor: vermelha e restantes parâmetros normais; 5) Mioglobulinúria/hemoglobinúria (precipitação com sulfato de amónio): Ausência de precipitado, compatível com mioglobulinúria; 6) Pressão arterial sanguínea: Normotenso; 7) Radiografias torácicas: Silhueta cardíaca direita aumentada, dilatação da artéria pulmonar, artérias pulmonares dilatadas e tortuosas, ligeiro padrão bronquial difuso com mineralização das paredes bronquiais consistente com broncopneumonia eosinofílica secundária a infeção por *Dirofilaria immitis* (Anexo III, figura 1); 8) Ecografia abdominal: Elevada quantidade de sedimento na bexiga e ausência de líquido livre abdominal; 9) Ecocardiografia: Grande massa de parasitas de *D. immitis* no átrio direito (AD) e

ventrículo direito (VD) e ao redor da válvula tricúspide, originando regurgitação grave da válvula tricúspide e dilatação do AD e VD. O átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE) estavam reduzidos em diâmetro (Anexo III, figura 2).

Diagnóstico: Dirofilariose canina com síndrome da veia cava caudal.

Tratamento e evolução: O Boomer esteve internado durante 3 dias, tendo sido tratado inicialmente com fluidoterapia (Normosol-R® 2 mL/Kg/h) e monitorizado para vários parâmetros (respiração, Hct, PTs e ascite). Após obtido o diagnóstico, o Boomer foi submetido a intervenção cirúrgica com recurso a fluoroscopia para a remoção dos parasitas adultos (>20), permanecendo 1-2 parasitas no AD e VD visualizados através de ecografia intra-operatória. Durante o internamento pós-cirúrgico foi medicado com cloridrato de tramadol (3 mg/Kg PO BID), trazodona (3 mg/Kg PO BID), doxiciclina (5 mg/Kg PO BID), carprofeno (2 mg/Kg PO BID) e fluidoterapia (Normosol-R® 2 mL/Kg/h). No dia seguinte, o Boomer apresentava-se apirético (38,3°C), com FC e FR normais (112 bpm e 38 rpm), mucosas pálidas, TRC <2s e com sopro sistólico direito de grau II/VI. As alterações observadas previamente no hemograma e na bioquímica sérica mantinham-se (Anexo III, tabela 1) e o cão mantinha-se normotenso. À ecocardiografia observou-se uma regurgitação ligeira da válvula tricúspide e dilatação ligeira do AD e VD; não se observaram parasitas adultos no AD e VD, mas foram visualizadas 1-2 *D. immitis* na artéria pulmonar e o AE e VE estavam normais. O Boomer teve alta com doxiciclina (5 mg/Kg PO BID, durante 30 dias), cloridrato de tramadol (3 mg/Kg PO BID, durante 1 dia), trazadona (3 mg/Kg PO BID se necessário) e carprofeno (2 mg/Kg PO BID, durante 3 dias). Recomendou-se a reavaliação dentro de 10-14 dias para remoção da sutura, restrição de exercício e efetuar a continuação do tratamento como esquematizado no Anexo III, tabela 2. **Prognóstico:** Reservado, pelo facto do Boomer apresentar síndrome da veia cava caudal. Contudo, após a remoção cirúrgica dos parasitas adultos e com o início do protocolo terapêutico contra as restantes formas parasitárias, foi considerado favorável.^{2,5}

Discussão: A dirofilariose canina é uma doença potencialmente fatal causada pelo nemátode *Dirofilaria immitis*.² O ciclo de vida deste parasita dura cerca de 7-9 meses e é indireto, ou seja, é necessário um hospedeiro intermediário (mosquitos dos géneros *Aedes*, *Anopheles* e *Culex*)² e um hospedeiro definitivo (cão doméstico, lobo, coiotes, furões, gato, raposas, ratos, homem), sendo que os canídeos domésticos e selvagens são os principais reservatórios da doença.^{1,5} O mosquito fica infetado quando ingere sangue com microfilárias de um hospedeiro definitivo. As microfilárias desenvolvem-se na primeira fase larvar (L1) nos túbulos de *Malpighi* do mosquito, de seguida evoluem para a fase larvar 2 (L2) e 3 (L3). As formas L3 migram para a cabeça e probóscide do mosquito, onde se tornam infetantes. O tempo de desenvolvimento da microfilária em forma infetante depende da temperatura, sendo que demora cerca de 10-14 dias, a 27°C e com 80% de humidade relativa; a temperaturas inferiores, este processo é mais prolongado. Quando os mosquitos infetados se alimentam, transmitem *D. immitis* aos

hospedeiros definitivos pela deposição de hemolinfa com as formas L3 infetantes através do probóscide do mosquito. No hospedeiro definitivo, as formas L3 infetantes iniciam a migração pelas fibras musculares e desenvolvem-se em forma larvar 4 (L4) 3-12 dias pós-infeção. A forma larvar L4 desenvolve-se em forma adulta imatura 50-70 dias pós-infeção no tecido subcutâneo, adiposo ou musculatura esquelética. Os parasitas adultos imaturos com comprimento de 1-2 cm, migram pela corrente sanguínea e alojam-se nas artérias e arteríolas pulmonares 70-85 dias pós-infeção, onde ocorre a maturação final em parasitas adultos aos 120 dias pós-infeção,¹ podendo atingir dimensões de 15-30 cm e viver durante 5-7 anos.⁵ Apesar dos cães poderem apresentar microfilárias em circulação aos 6 meses, geralmente este processo ocorre entre os 7-9 meses pós-infeção,^{2,5} podendo permanecer em circulação cerca de 30 meses.⁵

A dirofilariose canina caracteriza-se por lesões inflamatórias nos pulmões e consequentemente no coração, rins e noutros órgãos, devido aos parasitas adultos e microfilárias na circulação sanguínea. Além disso, a relação de simbiose da *D. immitis* com a bactéria *Wolbachia pipientis* tem um papel relevante na patogénese e na estimulação do sistema imunitário do hospedeiro.⁵ A gravidade das lesões e dos sinais clínicos depende da idade, resposta imunitária, exercício, carga parasitária, duração da infeção e presença de doenças concomitantes.^{2,5} A presença intravascular dos parasitas e a libertação de substâncias tóxicas provocam inflamação e lesões endovasculares, as quais provocam uma diminuição do diâmetro do lúmen vascular e, consequentemente, hipertensão pulmonar.² Como consequência pode-se desenvolver hipertrofia do VD e insuficiência cardíaca direita congestiva. Por outro lado, a morte súbita de grande quantidade de parasitas adultos, por causas naturais ou secundária ao tratamento adulticida, provoca a fragmentação destes parasitas que vão ocluir os capilares e arteríolas pulmonares distais dos lobos pulmonares caudais, e por isso recomenda-se restrição ao exercício. Estes fragmentos, a inflamação e a agregação plaquetária podem originar tromboembolismo pulmonar.¹ A deslocação dos parasitas para o AD, VD e veia cava, devido à hipertensão pulmonar ou à elevada carga parasitária, pode predispor à síndrome da veia cava. Esta deslocação origina uma obstrução parcial do fluxo sanguíneo e interfere com a função valvular, podendo originar regurgitação da válvula tricúspide, que associada à hipertensão pulmonar reduz a pré-carga do VE e o débito cardíaco. A síndrome da veia cava caracteriza-se pela hemólise intravascular, disfunção hepática e renal e insuficiência cardíaca,^{1,5} sendo uma complicação grave rara.⁴ A hemólise intravascular, a acidose metabólica e a disfunção hepática contribuem para o desenvolvimento de CID, sendo que os animais não tratados morrem em 24-72 horas devido a choque cardiogénico.⁵ A dirofilariose tem uma ampla distribuição geográfica, sendo mais comum nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas.^{5,7} Não há predisposição de idade, raça ou sexo, no entanto, machos, animais entre 4 e 8 anos, raças de médio a grande porte e animais de exterior apresentam maior risco de infeção do que fêmeas, raças pequenas e animais de interior.^{4,7}

A maioria dos cães com dirofilariose é assintomática, no entanto podem apresentar tosse, dispneia, perda de peso, intolerância ao exercício, letargia, distensão abdominal (organomegalia e/ou ascite), sopro cardíaco direito por regurgitação da válvula tricúspide, ritmo de galope, arritmias cardíacas, distensão e pulso jugular, bem como crepitações pulmonares, cianose e sons pulmonares diminuídos.^{4,5} Na síndrome da veia cava caudal, os sinais clínicos são agudos e incluem, para além dos sinais clínicos anteriormente referidos, anorexia, depressão, hemoglobinúria (alteração patognomónica), mucosas pálidas, aumento do TRC, pulso fraco, temperatura normal a ligeiramente aumentada, e por vezes, icterícia e hemoptise.⁵

O diagnóstico pode ser obtido pela deteção de antígenos (imunocromatografia ou ELISA) e/ou pela deteção de microfilárias de *D. immitis*. Os testes de deteção de antígenos apresentam elevada especificidade e sensibilidade, são facilmente realizados e permitem identificar parasitas adultos em animais sem microfilárias na circulação sanguínea.^{1,5} No entanto, os antígenos são detetados aos 6,5-7 meses pós-infeção.⁴ O teste de ELISA pode determinar de forma aproximada a carga parasitária e, assim, o risco de tromboembolismo pulmonar e avaliar a eficácia terapêutica. Contudo, podem existir resultados falsos negativos quando a infeção é ligeira ou pela interferência dos complexos Ag-Ac.¹ Atualmente são comercializados testes de imunocromatografia que permitem detetar antígenos 14 Kda de machos e fêmeas de *D. immitis*.⁸ Por sua vez, a deteção de microfilárias pode ser realizada através da visualização de esfregaço sanguíneo, pela observação de movimentos sob o *buffy coat* num tubo de micro-hematócrito, pelo teste modificado de *Knott* ou pelo método de filtração. O teste modificado de *Knott* é o melhor método para observação e caracterização da morfologia das microfilárias, e para diferenciação entre diferentes espécies de filárias.¹ A ausência de microfilárias em animais infetados deve-se à destruição destas pelo sistema imunitário, a infeções recentes, a infeções com parasitas de um único sexo ou adultos estéreis e em animais com tratamento profilático.⁵ A radiografia torácica permite avaliar a evolução da doença cardiopulmonar secundária à infeção, sendo possível identificar aumento do VD, aumento do diâmetro, tortuosidade ou densidade da artéria pulmonar e das artérias pulmonares. Pode ser ainda visível padrão pulmonar intersticial a alveolar nos lobos pulmonares caudais, nódulos intersticiais com linfadenomegalia dos GL bronquiais e, ocasionalmente, presença de derrame pleural e/ou áreas de consolidação pulmonar, devido a tromboembolismo pulmonar, pneumonia eosinofílica, granulomatose pulmonar eosinofílica ou enfartes pulmonares.^{2,5} Por sua vez, a ecocardiografia permite detetar a presença de parasitas no AD, VD ou na artéria pulmonar,⁵ permitindo diagnosticar *D. immitis* e a síndrome de veia cava caudal.^{1,4} Também se pode observar a presença de derrame pleural/pericárdico, avaliar a existência de regurgitação da válvula tricúspide, hipertensão pulmonar e cardiomegalia direita, mediante o cálculo do rácio entre as dimensões do VE e VD (cães saudáveis varia entre 3-4 e cães com dirofilariose têm valor médio de 0,7).² O eletrocardiograma permite detetar a presença de arritmias e o aumento das câmaras

cardíacas.^{2,5} Deve-se também realizar hemograma, bioquímica sérica e análise de urina. Como na maioria dos animais, o Boomer apresentava anemia regenerativa devido à hemólise provocada pelos parasitas e leucocitose pelo desenvolvimento de inflamação. Em alguns casos pode-se ainda observar trombocitopenia e aumento das provas de coagulação em casos de CID.^{2,5} A bioquímica sérica realizada ao Boomer revelou hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia devido ao desenvolvimento de processos inflamatórios, aumento da AST e hipocolesterolemia pela afeção hepática secundária a insuficiência cardíaca ou hipoperfusão. O aumento da creatinina cinase deve-se às lesões musculares pelos parasitas e o aumento de lactato pela hipoperfusão. Em alguns casos pode ainda observar-se azotemia pré-renal por desidratação ou insuficiência cardíaca, ou renal devido a glomerulonefrite pelos imuno-complexos, aumento de outras enzimas hepáticas e, por vezes, hiperbilirrubinemia secundárias a insuficiência cardíaca. Na análise de urina é comum observar-se proteinúria devido a glomerulonefrite e hemoglobinúria por hemólise intravascular.^{2,5} Neste caso, a mioglobulinúria deve-se provavelmente a lesão miocárdica e/ou a lesão muscular devido a migrações aberrantes pelos parasitas. A utilização de biomarcadores de lesão cardíaca (e.g. mioglobina e troponina I) e de lesão pulmonar e tromboembolismo (e.g. dímero D e proteína C) foi proposta recentemente.⁵ A dirofilariose pode ser classificada, de acordo com a gravidade do quadro clínico, em quatro classes (ligeira, moderada, grave e síndrome da veia cava; Anexo III, tabela 3), sendo que o Boomer apresentava síndrome da veia cava caudal (classe 4).^{3,7}

O principal objetivo do tratamento é eliminar todas as formas parasitárias da *D. immitis* com o mínimo de complicações secundárias.¹ O plano terapêutico baseia-se em três pilares fundamentais, a eliminação das microfilárias pela administração de uma lactona macrocíclica, a eliminação da bactéria simbiote *Wolbachia pipientis* e esterilização das fêmeas adultas, recorrendo ao antibiótico doxiciclina e a eliminação dos parasitas adultos, através de dicloridrato de melarsomina. Atualmente a AHS recomenda, nos casos com síndrome da veia cava caudal, como o Boomer, e nos cães com elevada carga parasitária, realizar a remoção cirúrgica dos parasitas através de venotomia da jugular direita com recurso a pinças flexíveis e auxílio de fluoroscopia. Esta técnica possui uma taxa de mortalidade intraoperatória reduzida e a taxa de sobrevivência e de recuperação melhoram devido à diminuição do risco de tromboembolismo pulmonar durante o tratamento adulticida.^{1,4,5} Posteriormente à remoção cirúrgica é recomendado a implementação do protocolo de tratamento esquematizado no Anexo III, tabela 2,¹ todavia no Boomer a 1ª injeção de dicloridrato de melarsomina irá ser administrada ao 30º dia pois este efetuava tratamento mensal preventivo há 1 ano. Em alguns casos, pode ser necessário a administração de fluidoterapia, glucocorticóides, aspirina/clopidogrel, heparina, diuréticos, vasodilatadores, fármacos inotrópicos positivos, entre outros. Contrariamente ao recomendado pela AHS, estudos recentes sugerem que após o diagnóstico deve-se iniciar imediatamente a administração de três doses de dicloridrato de melarsomina (dia 0, dia 30 e 31),

eliminando com maior eficácia as formas parasitárias e com menos lesões vasculares, dado que esperar 2-3 meses para iniciar o tratamento adulticida permite a maturação e o crescimento dos parasitas.³ O tratamento *slow-kill* com dose profilática mensal de uma lactona macrocíclica, realizado previamente no Boomer, não está atualmente recomendado como terapia adulticida devido ao risco de resistências e agravamento da hipertensão pulmonar e da inflamação.^{1,5,6} A dirofilariose assintomática apresenta geralmente prognóstico favorável. Nos casos em que existe CID, síndrome da veia cava caudal, tromboembolismo pulmonar massivo, granulomatose eosinofílica, doença arterial pulmonar grave e insuficiência cardíaca, o prognóstico é pior. No entanto, uma elevada percentagem dos casos clínicos são tratados com sucesso. Em animais com síndrome da veia cava, o sucesso da recuperação está associado à redução da intensidade do sopro cardíaco e da pulsação jugular, ausência da hemoglobinúria, diminuição dos parasitas na ecocardiografia pós-cirúrgica e da resolução ou melhoria da anemia em 2-4 semanas após a cirurgia, normalização das enzimas hepáticas e melhoria da função cardíaca 24 horas após a cirurgia.^{2,5} Relativamente à profilaxia, as lactonas macrocíclicas, nomeadamente ivermectina e milbemicina oxima por via oral, bem como, moxidectina e selamectina de aplicação tópica, são o grupo farmacológico de eleição de administração mensal. Estes fármacos atuam nas formas larvares L3 e L4, nas microfilárias e, por vezes, nos parasitas adultos.^{1,4,5} Em zonas endémicas todos os cães devem ser desparasitados e testados anualmente e em regiões não endémicas, a profilaxia deve ser feita um mês antes e um mês depois da época de atividade do mosquito.^{5,7} Os cães de áreas endémicas devem iniciar a profilaxia antes das 8 semanas de idade e os cães com mais de 7 meses de idade devem realizar o teste de antígeno e de microfilárias de *D. immitis* antes da implementação da profilaxia.^{1,4} Segundo a AHS, a profilaxia deve ser realizada mensalmente em todos os cães e retestados anualmente. Quanto às medidas de controlo, deve-se aplicar mensalmente repelentes de mosquitos (permetrinas) de forma a prevenir o contacto, diminuir a transmissão do parasita e reduzir a infeção por *D. immitis*.⁵

Referências bibliográficas

- 1-AHS (2014) "Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs" **American Heartworm Society**.
- 2- Bowman DD, Atkins CE (2009) "Heartworm biology, treatment and control" **Vet Clin Small Anim**, 39, 1127-1158.
- 3- Bowman DD, Drake J (2017) "Examination of the "susceptibility gap" in the treatment of canine heartworm infection" **Parasites & Vectors**, 10 (2), 65-73.
- 4- Couto G, Nelson RC (2014) "Heartworm Disease" **Small animal internal medicine**, 5.^a Ed, Elsevier, 173-184.
- 5- Ettinger SJ, Feldman EC (2017) "Canine and Feline Heartworm Disease" **Textbook of veterinary internal medicine**, 7.^a Ed, Elsevier, 3166-3212.
- 6- Kramer L, Crosara S, Gnudi G, Genchi M, Mangia C, Viglietti A, Quintavalla C (2018) "*Wolbachia*, doxycycline and macrocyclic lactones: new prospects in the treatment of canine heartworm disease" **Veterinary Parasitology**, 254, 95-97.
- 7- Smith FWK, Tilley LP, Oyama MA, Sleeper MM (2016) "Heartworm Disease" **Manual of Canine and Feline Cardiology**, 5.^a Ed, Elsevier, 188-197.
- 8- Urano Vet SL (2016) "Uranotest *Dirofilaria*-Características y especificaciones" **Urano Vet SL**.

Identificação do animal: Pepper, canídeo de raça Pastor Australiano, fêmea esterilizada com 10 anos de idade e 22,4 Kg de peso vivo. **Motivo da consulta:** Consulta de referência no serviço de Neurologia da UTCVM devido a suspeita de miastenia gravis.

Anamnese: A Pepper vivia numa moradia com acesso a exterior público e privado, sem coabitantes e sem acesso a tóxicos. Era alimentada com ração seca de qualidade *premium* e tinha acesso livre a água. Estava devidamente desparasitada e vacinada. Há uma semana o tutor verificou que a Pepper teve um episódio de colapso agudo com fraqueza nos membros posteriores e dirigiu-se ao Médico Veterinário. No exame físico geral a Pepper apresentava tremores e paraparesia e os exames de diagnóstico realizados (hemograma, bioquímica sérica e radiografias torácicas e abdominais) estavam normais, tendo tido alta com gabapentina, grapiprant e restrição ao exercício. Cerca de 3 dias após a consulta a Pepper começou a ter episódios de regurgitação/vómitos e ficou internada, tendo sido sujeita a fluidoterapia e tratamento com pantoprazol (1 mg/Kg IV BID) e citrato de maropitant (1 mg/Kg IV SID). Os exames auxiliares de diagnóstico realizados estavam normais (hemograma, bioquímica sérica, radiografias abdominais), excepto as radiografias torácicas que sugeriram a presença de megaesófago (Anexo IV, figura 1). Foi então referida para o serviço de Neurologia da UTCVM.

Exame de estado geral: Estado mental normal e temperamento equilibrado. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 4/9, pulso normal com frequência de 76 ppm, aumento dos ruídos respiratórios das vias aéreas superiores, frequência respiratória de 40 rpm e apirética (38,1°C). As mucosas estavam rosadas, húmidas e com TRC <2 segundos. Apresentava hipersalivação e tosse não produtiva intermitente. Os restantes parâmetros do exame físico estavam normais. **Exame neurológico:** 1) Estado mental: alerta; 2) Marcha: tetraparesia ambulatoria e posterior colapso; 3) Reações posturais: normal; 4) Nervos cranianos: reflexos palpebrais fatigáveis; 5) Reflexos espinais: hipo a normorreflexia patelar e hiporreflexia dos flexores em todos os membros; 6) Sensibilidade superficial e profunda: presente em todos os membros; 7) Palpação: Sem dor espinal. **Localização neuroanatômica:** Neuromuscular difusa.

Lista de problemas: Regurgitação/vómitos, hipersalivação, aumento dos ruídos respiratórios das vias aéreas superiores, taquipneia, tosse não produtiva intermitente, megaesófago, tetraparesia ambulatoria do tipo motoneurónio inferior e reflexos palpebrais fatigáveis.

Diagnósticos diferenciais: Miastenia gravis (MG), polirradiculoneurite idiopática aguda, botulismo, polimiopatias, paralisia da carraça, hipoadrenocorticism e hipotireoidismo.

Exames complementares: 1) Teste de edrofónio: positivo; 2) Radiografias abdominais: sem alterações excepto imagem compatível com megaesófago (Anexo IV, figura 2); 3) Ecografia abdominal: compatível com ligeira gastrite e sem evidências de neoplasias; 4) Teste de anticorpos anti-recetores de acetilcolina (anti-AChR): normal (0,18 [<0,6 nmol/L]) e após 3 semanas do início do tratamento estava normal (0,27 [<0,6 nmol/L]).

Diagnóstico: Suspeita de MG adquirida generalizada com megaesófago.

Tratamento e acompanhamento: A Pepper ficou internada durante 3 dias com fluidoterapia (Normosol-R® 2 mL/Kg/h IV), cefazolina (22 mg/Kg IV TID), omeprazol (1 mg/Kg IV BID), citrato de maropitant (1 mg/Kg IV SID) e piridostigmina (0,8 mg/Kg PO TID). No 2.º dia de internamento a Pepper apresentou melhorias clínicas, com capacidade de locomoção sem assistência e com mais força muscular. A Pepper teve alta ao 3º dia de internamento, pois não apresentava fraqueza muscular ou episódios de colapso. O tratamento prescrito consistiu em piridostigmina (1,3 mg/Kg PO BID), omeprazol (1 mg/Kg PO BID, durante 5 dias), citrato de maropitant (2,5 mg/Kg PO SID, durante 2 dias) e cefalexina (22 mg/Kg PO BID, durante 5 dias). De forma a reduzir a possibilidade de desenvolver pneumonia por aspiração, devido à regurgitação, aconselhou-se que a ingestão de água e de alimento fossem realizadas em posição vertical, com ração húmida em pequenas quantidades. Recomendou-se também a monitorização de tosse, dificuldades respiratórias, regurgitação, fraqueza muscular ou colapso e marcação de consulta de reavaliação em 3 meses. Cinco dias após a alta, a Pepper mantinha a fraqueza muscular e os episódios de regurgitação, pelo que se aumentou a frequência de administração de piridostigmina (TID). Como o resultado do teste de anticorpos anti-AChR foi normal (<0,6 nmol/L), aconselhou-se marcar consulta de reavaliação e repetir o teste em 3 semanas. Após uma semana, a Pepper, apesar de apresentar melhorias, ainda manifestava alguma fraqueza muscular, e por isso, aumentou-se a dose de piridostigmina (2 mg/Kg PO TID). Na consulta de reavaliação, após 3 semanas, a Pepper apresentava exame neurológico normal, sem episódios de regurgitação e de fraqueza muscular recentes, assim, manteve-se a dose e a frequência de administração de piridostigmina e foi recomendado consulta de reavaliação em 6 meses. O teste de anticorpos anti-AChR foi normal.

Prognóstico: Reservado, devido ao risco de pneumonia por aspiração associada à regurgitação pela presença de megaesófago, apesar da maioria dos animais com MG adquirida apresentar remissão espontânea 18 meses após o diagnóstico.¹

Discussão: A MG é uma doença neuromuscular que pode ser classificada em congénita ou adquirida. A forma congénita ocorre principalmente em animais jovens, onde há alteração nos processos de formação do recetor de acetilcolina (ACh). A forma adquirida, a mais comum, ocorre em animais adultos, sendo uma doença imunomediada.⁵ Apesar da etiologia permanecer desconhecida, pensa-se que resulta de uma alteração espontânea no sistema imunitário que origina a produção de anticorpos contra os recetores nicotínicos pós-sinápticos de ACh no músculo esquelético.^{5,8} Estes anticorpos ligam-se aos recetores, impedindo a ligação da ACh, o que reduz a quantidade de recetores funcionais e, assim, diminui a capacidade do músculo para responder à ACh. Este processo origina uma diminuição da transmissão neuromuscular que se manifesta como fraqueza muscular.^{3,4,5} A miastenia gravis adquirida tem uma distribuição etária bimodal (menos de 4 ou mais de 9 anos de idade).³ Embora a doença seja diagnosticada mais

comummente em raças como o Golden Retriever, Pastor Alemão, Akita, Pointer Alemão de pelo curto e Chihuahuas, qualquer raça pode ser afetada.⁵ Por outro lado, vários estudos sugerem que as raças Terranova e Grand Danois têm uma predisposição genética para a MG e que os animais inteiros podem ter menor risco de desenvolver MG do que os animais esterilizados.²

A miastenia gravis é classificada com base na localização e gravidade dos sinais clínicos em três formas clínicas, a generalizada, a fulminante e a focal. A forma generalizada de MG caracteriza-se por fraqueza muscular apendicular que pode ser induzida ou exacerbada pelo exercício e que melhora com o repouso.² O estado mental, as reações posturais e os reflexos espinhais estão geralmente normais.¹ Alguns animais demonstram tremores musculares e diminuição ou fadiga do reflexo palpebral e, podem também apresentar, sinais de fraqueza dos músculos faríngeos e laríngeos que se manifestam por hipersalivação (devido a dificuldades na deglutição), tosse húmida e produtiva (secundária à pneumonia por aspiração) e/ou disfonia.² Os cães com miastenia gravis possuem frequentemente regurgitação devido a megaesôfago, dado que a proporção de músculo esquelético no esôfago desta espécie é elevada.^{4,7} A MG generalizada ocorre em 57-64% dos casos, sendo que 90% destes apresentam megaesôfago.⁴ A forma fulminante apresenta uma progressão súbita e rápida de fraqueza muscular grave e difusa, que não melhora com o repouso. Esta fraqueza progride rapidamente para tetraparesia não ambulatoria e decúbito lateral, sendo que os reflexos espinhais podem estar normais a diminuídos. A prevalência desta forma de miastenia gravis é de 16%.³ Os animais afetados apresentam frequentemente megaesôfago, pneumonia por aspiração, insuficiência respiratória e timomas concomitantes.^{1,3} Esta forma está associada a uma maior taxa de mortalidade e a um pior prognóstico devido ao comprometimento respiratório.⁴ Por sua vez, a miastenia gravis focal (36-43% dos casos) é caracterizada por fraqueza de um grupo muscular, mais frequentemente dos músculos oculares, faciais, esofágicos, faríngeos e laríngeos, sem fraqueza muscular apendicular.^{3,4} Os principais sinais clínicos incluem regurgitação por megaesôfago, disfagia por fraqueza muscular faríngea, mandíbula pendente, reflexos palpebrais diminuídos ou ausentes e disfonia por fraqueza muscular laríngea.² No caso da Pepper considera-se que apresenta MG adquirida generalizada devido à idade e à fraqueza muscular apendicular progressiva exacerbada pelo exercício e que melhora em repouso. Os diagnósticos diferenciais incluem outras miopatias ou neuropatias, como polirradiculoneurite ou polimiosite, doenças metabólicas (e.g. hipoadrenocorticism, hipoglicemia, hipotireoidismo) ou doenças da transmissão neuromuscular (e.g. paralisia da carraça, botulismo ou toxicidade por organofosforados).⁴ A MG pode estar associada a hipotireoidismo, miosite dos músculos mastigadores, timoma, carcinoma colangiocelular, adenocarcinoma dos sacos anais, osteossarcoma e linfoma cutâneo.²

Quando se suspeita de MG deve-se realizar hemograma, bioquímica sérica incluindo creatinina cinase, análise de urina e testes endócrinos de forma a descartar outras causas de fraqueza muscular.² Além disso, deve-se realizar radiografias torácicas para detetar

megaesófago, pneumonia por aspiração e/ou massa mediastínica.³ Para tentar confirmar a suspeita de MG pode-se administrar fármacos anticolinesterásicos de curta ação, tais como o cloreto de edrofônio (0,1-0,2 mg/Kg, IV). Estes fármacos inibem a hidrólise da ACh pela acetilcolinesterase, permitindo aumentar a concentração e a duração da ACh na fenda sináptica, otimizando as oportunidades de ligação da ACh aos seus recetores, melhorando desta forma a transmissão neuromuscular.^{2,4} A maioria dos animais com MG generalizada apresenta uma melhoria dos sinais clínicos 30 a 60 segundos após a administração de cloreto de edrofônio, com uma duração de cerca de 5 minutos.³ É importante salientar que podem ocorrer falsos-negativos e falsos-positivos pois outras doenças neuromusculares podem obter resultados positivos, e nem todos os animais com MG respondem ao teste, portanto uma resposta negativa não exclui a MG.^{2,4} Apesar do cloreto de edrofônio ser relativamente seguro devido à sua curta duração de ação, podem ocorrer crises colinérgicas por sobredosagem, com agravamento da fraqueza, bradicardia, hipersalivação, dispneia, cianose, vômitos, broncoconstrição e tremores musculares. Deste modo, os animais devem ser monitorizados, tendo sempre disponível atropina (0,05 mg/Kg, IV).^{2,3,6} Podem-se também realizar testes eletrofisiológicos (eletromiografia de fibra única, estimulação nervosa repetitiva), no entanto estes não são específicos para MG e requerem equipamento e operadores especializados. Por outro lado, pode-se efetuar imunocitoquímica de amostras de biópsia muscular, a qual permite detetar complexos imunes e embora, este método não seja específico para a MG, um resultado negativo geralmente exclui MG.² O teste de eleição para o diagnóstico de MG generalizada adquirida é a deteção de anticorpos anti-AChR no sangue por radioimunoensaio de imunoprecipitação. Este teste é positivo em 85% dos cães com MG adquirida e em 98% dos animais com MG generalizada.¹ Os níveis de anticorpos são variáveis entre animais com MG e não possuem uma boa correlação com a gravidade dos sinais clínicos. No entanto, a diminuição dos níveis de anticorpos apresenta uma boa correlação com a melhoria dos sinais clínicos e a remissão da doença.³ Apesar de ser raro, alguns cães com MG podem ser seronegativos no início da doença³ ou pela presença de anticorpos com alta afinidade, os quais permanecem ligados aos recetores, não sendo detetados em circulação. Também podem ser seronegativos pela presença de anticorpos contra outras proteínas antigénicas e, portanto, não serem identificados ou pela diminuição dos títulos de anticorpos pela administração prévia de imunossuppressores por mais de 7 a 10 dias.^{2,7} Assim, existem critérios para o diagnóstico de cães seronegativos que incluem, sinais clínicos compatíveis, teste do edrofônio positivo, testes eletrofisiológicos positivos (resposta diminuída à estimulação nervosa repetitiva), normalização da força muscular após terapia anticolinesterásica e pelo menos dois títulos de anticorpos anti-AChR negativos.² No presente caso clínico foi recomendada a repetição das radiografias torácicas para avaliar a presença de pneumonia por aspiração, no entanto os tutores optaram por não as realizar. De acordo com os sinais clínicos, as análises sanguíneas que descartaram outras causas de fraqueza muscular, as radiografias

torácicas compatíveis com megaesófago, a resposta positiva ao teste de edrofônio e a melhoria clínica com o tratamento (brometo de piridostigmina), suspeita-se que a Pepper apresente MG adquirida generalizada seronegativa, pois, os dois testes de anticorpos anti-AChR foram negativos.

O tratamento da MG adquirida pode incluir tratamento de suporte, a administração de fármacos anticolinesterásicos e de agentes imunossupressores.^{1,2} O tratamento é de longa duração e apresenta dois objetivos principais, aumentar a quantidade de ACh disponível na fenda sináptica e reduzir a produção de anticorpos anti-AChR.³ Os fármacos anticolinesterásicos, tais como o brometo de piridostigmina (0,5 a 3,0 mg/Kg, PO, TID/BID) e o metilsulfato de neostigmina (0,04 mg/Kg, IM, QID/TID), inibem a acetilcolinesterase e, assim, permitem prolongar a duração de ação da ACh na fenda sináptica e aumentar a transmissão neuromuscular.^{2,4} O brometo de piridostigmina, utilizado no presente caso, é o anticolinesterásico mais utilizado e deve-se iniciar o tratamento com a dose mais baixa de forma a evitar crises colinérgicas e, de seguida, aumentar lentamente a dosagem de acordo com a resposta.⁶ O metilsulfato de neostigmina é geralmente utilizado em animais hospitalizados que não toleram medicação oral, como na MG fulminante ou com regurgitações frequentes.⁵ É de salientar que como estes fármacos são de tratamento sintomático e não atuam sobre a resposta imunitária da doença, podem ser insuficientes como monoterapia.^{4,7} Estes fármacos possuem um intervalo de segurança estreito, tendo como efeitos secundários bradicardia, hipersalivação, vômito, diarreia, miosite, fraqueza muscular e paralisia. Assim, pode ser clinicamente difícil distinguir uma MG não controlada de uma sobredosagem farmacológica, pelo que se deve realizar o teste de edrofônio para diferenciar. O animal com MG não controlada melhora após a administração de edrofônio, enquanto que o animal com sobredosagem pode não responder ou piora.^{4,5}

Por outro lado, o tratamento imunossupressor com ciclosporina, micofenolato de mofetilo ou azatioprina está indicado quando a fraqueza muscular não é controlada pelos anticolinesterásicos.^{2,7} Os fármacos imunossupressores reduzem os níveis de anticorpos circulantes ao atuarem sobre a resposta imunitária.^{2,3} Pode-se também administrar glucocorticóides (prednisona), mas o seu uso está contraindicado em cães com pneumonia por aspiração, e está recomendado aumentar progressivamente a dose pois pode exacerbar os sinais clínicos ao potenciar a fraqueza muscular.³ Existem também outras estratégias de imunomodulação (plasmaferese e a terapia com imunoglobulinas), no entanto são pouco utilizadas pois são dispendiosas e requerem equipamento específico, mas podem ser benéficas no tratamento da MG fulminante.² Relativamente ao tratamento de suporte de MG generalizada, este pode incluir tratamento de pneumonia por aspiração, de megaesófago, fluidoterapia, entre outros.^{6,7} Relativamente à Pepper, para tratar uma ligeira gastrite e prevenir esofagite pelo vômito/regurgitação administrou-se omeprazol, bem como o citrato de maropitant para diminuir os vômitos/náusea. Quando existe pneumonia por aspiração deve-se efetuar antibioterapia

(evitando ampicilina ou aminoglicosídeos, pois interferem na transmissão neuromuscular),⁷ fluidoterapia, nebulização e *coupage*.⁶ No caso da Pepper administrou-se cefalexina para tratar de forma empírica uma possível pneumonia por aspiração. Tal como a Pepper, os animais com megaesôfago devem ser alimentados em posição vertical durante 10 a 20 minutos, com alimento húmido e em pequenas porções, de forma facilitar a progressão do alimento para o estômago.^{2,4} Nos casos com regurgitação incontrolável pode-se colocar uma sonda nasogástrica, esofágica ou um tubo de gastrostomia.² É necessário alertar os tutores que é um tratamento prolongado e que muitos animais podem desenvolver pneumonia por aspiração e requerer múltiplas hospitalizações.⁵

De forma a avaliar a progressão e a remissão da doença recomenda-se a monitorização a cada 6 a 8 semanas dos níveis séricos de anticorpos anti-AChR, dado existir uma correlação entre a diminuição dos níveis séricos de anticorpos anti-AChR e a progressão e remissão da MG.² Assim, o tratamento deve ser suspenso com o desaparecimento dos sinais clínicos e quando o nível de anticorpos sérico é normal.⁵ No entanto, apesar da maioria dos cães com MG adquirida apresentar remissão espontânea 18 meses após o diagnóstico (em média 6,4 meses), a maioria morre por pneumonia por aspiração ou é eutanasiado aproximadamente 12 meses após diagnóstico, razão pela qual o prognóstico de MG ser considerado reservado, como no caso clínico da Pepper.¹ Por outro lado, é de salientar que a presença de pneumonia por aspiração grave, megaesôfago persistente, MG aguda fulminante, timoma ou outra neoplasia subjacente está geralmente associado a um pior prognóstico de recuperação.^{1,7}

Referências bibliográficas

- 1- Couto G, Nelson RC (2014) "Disorders of peripheral nerves and the neuromuscular junction" **Small animal internal medicine**, 5.^a Ed, Elsevier, 1086-1088.
- 2- Dewey CW, Costa RC (2015) "Junctionopathies: Disorders of the neuromuscular junction" **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**, 3.^a Ed, Wiley-Blackwell, 524-536.
- 3- Ettinger SJ, Feldman EC (2017) "Neuromuscular junction disorders" **Textbook of veterinary internal medicine**, 7.^a Ed, Elsevier, 3509-3511.
- 4- Khorzad R, Whelan M, Sisson A, Shelton GD (2011) "Myasthenia gravis in dogs with an emphasis on treatment and critical care management" **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 21(3), 193–208.
- 5- Lahunta A, Glass E, Kent M (2014) "Lower motor neuron: Spinal nerve, General somatic eferent system" **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**, 4.^a Ed, Elsevier, 118-120.
- 6- Platt S, Olby N (2013) "Exercise intolerance and collapse" **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4.^a Ed, BSAVA, 349-351.
- 7- Richardson D (2011) "Case report: Acquired myasthenia gravis in a poodle" **Can Vet J**, 52, 169–172.
- 8- Shelton GD (2016) "Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes in dogs and cats: A history and mini-review" **Neuromuscular Disorders**, 26, 331–334.

Identificação do animal: Phenix, felídeo de raça Europeu comum, macho castrado com 5 anos de idade e 6,9 Kg de peso vivo. **Motivo da consulta:** Foi apresentado à consulta no HVP devido a vômitos, perda de apetite e prostração desde há 2 dias.

Anamnese: O Phenix era um gato de interior que coabitava com mais dois gatos saudáveis e vacinados. Estava devidamente vacinado e desparasitado (interna e externamente), tinha livre acesso a água e era alimentado com ração seca *Royal Canin Urinary®*, devido a passado médico de obstrução urinária. Para além disso, o Phenix tem história médica de pielonefrite e há um ano apresentou um quadro clínico compatível com pancreatite, tendo sido tratado com sucesso. A tutora decidiu dirigir-se ao Médico Veterinário, pois há 2 dias o Phenix começou a apresentar perda de apetite, prostração e vários episódios de vômito de coloração branca e espumoso.

Exame de estado geral e dirigido: Estado mental prostrado. Grau de desidratação 6%, condição corporal de 4/5, pulso e movimentos respiratórios normais com frequências de 200 ppm e de 36 rpm, respetivamente e apirético (38,5°C). As mucosas estavam rosadas, húmidas e com TRC <2 segundos, sem dor à palpação abdominal e com fezes de aspeto e frequência normais. Os restantes parâmetros foram considerados normais.

Lista de problemas: Vômito, hiporexia, desidratação, moderadamente obeso e prostração.

Diagnósticos diferenciais: Pancreatite, doença hepatobiliar (e.g. hepatite, colecistite), inflamação/infeção gastrointestinal (e.g. IBD, gastroenterite infecciosa), indiscrição ou intolerância alimentar, obstrução por corpo estranho, intussusceção intestinal, neoplasia gastrointestinal (e.g. linfoma alimentar), doença renal, parasitismo, intoxicação por fármacos ou tóxicos.

Exames complementares: 1) Hemograma: neutrofilia ligeira ($13,60 \times 10^9/L$ [3,12-12,58]); 2) Bioquímica sérica: hiperproteinemia, hiperalbuminemia, aumento da GGT e ALT e hiperbilirrubinemia (Anexo V, tabela 1); 3) Ecografia abdominal: Pâncreas hipoeecogénico, gordura peripancreática heterogénea e hipereecogénica e fígado ligeiramente hipereecogénico (Anexo V, figura 1); 4) Concentração sérica de fPLI: aumentada (9,7 µg/L [0,1-3,5]).

Diagnóstico: Pancreatite felina.

Tratamento: O Phenix ficou internado durante 3 dias, tendo sido realizada fluidoterapia (Lactato de Ringer® 2 mL/Kg/h IV) e tratamento com buprenorfina (0,02 mg/Kg IV QID), ranitidina (2 mg/Kg IV BID), citrato de maropitant (1 mg/Kg SC SID) e ampicilina (22 mg/Kg IV TID). Durante o tempo de internamento não foram observados vômitos e no 2.º dia começou a comer com apetite. No dia da alta, o Phenix já não apresentava sintomatologia, tendo alta médica com amoxicilina e ácido clavulâmico (20 mg/Kg PO BID, durante 8 dias), citrato de maropitant (1 mg/Kg PO SID, durante 4 dias) e famotidina (1 mg/Kg PO BID, durante 6 dias). Foi também recomendado dieta *Royal Canin Gastrointestinal Low Fat®*, monitorização da atitude, apetite e da ocorrência de vômitos. **Acompanhamento:** Após uma semana, o Phenix mantinha o apetite

e não voltou a apresentar episódios de vômitos nem de prostração. **Prognóstico:** Favorável, dado que a pancreatite foi diagnosticada e tratada precoce e eficazmente.

Discussão: A pancreatite é uma doença inflamatória do tecido pancreático exócrino e, com base nas alterações histopatológicas, pode ser classificada em duas formas: pancreatite crônica (PC) e pancreatite aguda (PA).^{1,6} A pancreatite é uma doença relativamente frequente nos gatos, sendo que a forma crônica é a mais comum.¹ Geralmente não existe uma causa para o seu desenvolvimento, sendo considerada idiopática. Contudo, existem possíveis fatores de risco, nomeadamente, doença concomitante das vias biliares e/ou do trato gastrointestinal, obstrução do ducto pancreático, isquemia, trauma, infecção (*Toxoplasma gondii*, herpesvírus felino 1, vírus da peritonite infecciosa felina (PIF), calicivírus), entre outros.^{1,6} A pancreatite não apresenta predisposição etária, de raça ou de sexo, contudo, gatos de meia-idade e de raças Europeu de pelo curto e siamês podem estar mais predispostos.^{2,6}

A etiologia da pancreatite é ainda desconhecida, no entanto, sabe-se que a pancreatite ocorre pela ativação precoce da tripsina no pâncreas, devido ao aumento da auto-ativação do tripsinogénio e/ou à redução da autólise da tripsina ativada prematuramente. A ativação precoce da tripsina nas células acinares desencadeia uma reação em cascata de ativação de outras proenzimas inativadas. Este processo resulta na autodigestão e inflamação pancreática e necrose da gordura peripancreática que origina peritonite estéril focal ou generalizada. Apesar de existirem mecanismos de inativação da tripsina, como o inibidor da secreção intracelular pancreática de tripsina, quando mais de 10% da tripsina intracelular é ativada, este mecanismo de neutralização fica sobrecarregado. Os inibidores da protease circulante, α -antitripsina e α -macroglobulina, desempenham um papel importante na remoção da tripsina e de outras proteases da circulação. A saturação destes inibidores por quantidades excessivas de proteases em circulação pode originar uma síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS) com possível falência orgânica.^{2,3}

A pancreatite felina é frequentemente acompanhada por doenças concomitantes noutros órgãos, incluindo lipidose hepática, doença inflamatória hepática, obstrução do ducto biliar, diabetes *mellitus*, doença inflamatória intestinal (IBD), deficiência em vitamina B12 (cobalamina), folato ou potássio, linfoma intestinal, nefrite, tromboembolismo pulmonar e derrame pleural e peritoneal.⁵ A pancreatite quando associada a enterite e a hepatite forma uma patologia que se designa de triadite felina, cuja patogénese subjacente não é totalmente compreendida, mas acredita-se que possa estar associada à inserção comum do ducto biliar comum e do ducto pancreático dorsal na papila duodenal. Esta relação anatómica pode favorecer o refluxo biliar ou do conteúdo do lúmen intestinal, incluindo bactérias, para os ductos pancreáticos e, assim, provocar pancreatite. Além disso, os vômitos, comumente descritos em casos clínicos de gatos com IBD ou colangite, podem aumentar a pressão intraluminal e, consequentemente, aumentar o risco de refluxo pancreaticobiliar.¹

O Phenix apresentava os sinais clínicos mais comuns de pancreatite em gatos, a hiporexia, letargia, desidratação e vômito.³ No exame físico, as alterações mais comuns incluem a desidratação, mucosas pálidas ou ictéricas, podendo também ser observadas taquipneia e/ou dispneia, hipotermia ou febre, taquicardia, sinais de dor abdominal e pode ser palpável uma massa abdominal. A dor abdominal e a febre são sinais clínicos mais frequentes na pancreatite canina. A determinação da presença de dor abdominal em gatos pode ser difícil, e por este motivo, a observação deste sinal clínico pode estar subestimado. Em gatos com pancreatite grave podem ser ocasionalmente observados complicações sistêmicas da doença, nomeadamente, CID, tromboembolismo pulmonar, choque cardiovascular e falência multiorgânica, sendo que podem morrer em poucas horas após o desenvolvimento dos sinais clínicos.^{6,7} A diferenciação de PC de PA com base na apresentação clínica, duração dos sinais clínicos ou gravidade da doença é difícil. Apesar da PC ser considerada menos grave que a PA ambas as doenças podem originar complicações que podem colocar a vida do animal em risco. Os diagnósticos diferenciais de pancreatite incluem doenças que apresentem sinais clínicos como vômitos, anorexia/hiporexia ou letargia, entre as quais, a presença de CE gastrointestinal, IBD, linfoma alimentar, gastroenterite infecciosa, intussusceção intestinal, neoplasia gastrointestinal, colangite, neoplasia das vias biliares e doenças hepáticas e do trato biliar.⁶

O diagnóstico deve ser obtido através da anamnese e dos sinais clínicos, bem como da realização de hemograma, bioquímica sérica, análise de urina, radiografias abdominais, ecografia abdominal, concentração de fPLI/ Spec fPL no sangue e/ou citologia ou histopatologia do pâncreas.^{2,6,7} Embora o hemograma, a bioquímica sérica e a análise de urina não sejam exames complementares que forneçam um diagnóstico definitivo, uma vez que as alterações obtidas não são específicas de pancreatite, são importantes para excluir outras doenças e determinar o tratamento e o prognóstico. No hemograma pode-se observar anemia normocítica normocrômica regenerativa ou não regenerativa ou hemoconcentração, leucocitose ou leucopenia e trombocitopenia. Quanto às análises bioquímicas pode ser observado um aumento das enzimas hepáticas (GGT e ALT), hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipocalemia, hipocalcemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, azotemia e hipoalbuminemia.^{2,6,7} Em alguns casos, a presença de trombocitopenia e o aumento dos tempos de coagulação (PT, aPTT) podem ser sugestivos de CID.⁷ O Phenix apresentava aumento das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia possivelmente devido a doença hepática concomitante, assim como hiperalbuminemia e hiperproteinemia, possivelmente devido a desidratação, e neutrofilia ligeira, pela inflamação.

Na maioria dos casos clínicos, as radiografias abdominais não permitem um diagnóstico, pois não revelam alterações ou as alterações observadas são subtis e/ou inespecíficas, porém são importantes para excluir outras doenças. As alterações radiográficas típicas incluem aumento da opacidade de tecidos moles e diminuição do detalhe imagiológico no abdômen

cranial direito, indicando peritonite localizada, deslocação do estômago e/ou do duodeno, dilatação das ansas intestinais adjacentes ao pâncreas, efusão abdominal ou um efeito de massa na região pancreática, devido a necrose da gordura.^{2,6,7} A ecografia abdominal é o método de imagem de eleição: os achados ecográficos mais comuns incluem o aumento e/ou irregularidade do pâncreas, hipoecogenicidade do parênquima pancreático, hiperecogenicidade do mesentério circundante, dilatação do ducto pancreático ou biliar e derrame abdominal. A ecografia abdominal permite ainda excluir outras doenças abdominais que causam sinais clínicos semelhantes. No entanto, a sensibilidade deste método está bastante dependente da experiência do operador e da qualidade do equipamento utilizado.^{3,6,7} Outros exames de imagem (TC e a RM) não são utilizados com frequência porque a sensibilidade para a deteção de lesões compatíveis com pancreatite é reduzida e a sua realização acarreta um elevado custo económico.^{6,7}

Para a avaliação da função pancreática existem vários exames de diagnóstico, nomeadamente, concentração sérica de lipase e amilase, teste de imunorreatividade semelhante à tripsina felina (fTLI), teste de imunorreatividade de lipase pancreática felina (e.g. fPLI, Spec fPL), entre outros. Apesar da concentração sérica de lipase e amilase estar aumentada na pancreatite, estas enzimas não são produzidas exclusivamente pelo pâncreas, pelo que não permite um diagnóstico.^{1,7} O teste de fTLI permite determinar a concentração sanguínea de tripsinogénio e tripsina. Contudo, esta análise não possibilita um diagnóstico definitivo uma vez que vários estudos demonstraram um aumento da concentração de fTLI em gatos com outras doenças GI, assim como, a concentração de fTLI em pancreatites felinas induzidas experimentalmente, aumentou apenas no período de indução, retomando o valor basal em 48 horas.^{6,7} O teste de imunorreatividade de lipase pancreática felina é considerado o exame serológico mais sensível e específico para o diagnóstico da pancreatite felina, pois permitem a quantificação da concentração de lipase pancreática em circulação, com base na sua estrutura de aminoácidos.^{6,7} O intervalo de referência do teste Spec fPL é de 0-3,5 µg/mL, sendo que resultados superiores a 5,4 µg/mL são considerados altamente sugestivos de pancreatite. Todavia, este teste apresenta um intervalo de valores entre 3,6-5,3 µg/mL (designada “zona cinzenta”) que é inconclusivo, sendo que nestes casos recomenda-se repetição do teste Spec fPL e/ou realização de outros exames complementares.^{1,7} Neste caso, o Phenix obteve no teste uma concentração superior a 5,4 µg/mL o que é altamente compatível com pancreatite. Existe ainda um teste rápido e semi-quantitativo, denominado de SNAP fPL, que apresenta o mesmo princípio que o teste de Spec fPL. Este teste baseia-se na quantificação da concentração de lipase pancreática em circulação através da apresentação de cores de intensidade diferentes da marca da amostra relativamente à coloração da marca de referência ($\leq 3,5$ µg/mL). Quando a marca da amostra apresenta cor mais clara do que a marca de referência, indica que o valor de lipase pancreática em circulação corresponde ao intervalo de referência e, portanto, existe 80-100% de probabilidade de excluir pancreatite (resultado negativo). Porém, se a marca da

amostra apresentar uma cor mais intensa, sugere que o valor de lipase pancreática é superior ao intervalo de referência, pelo que existe probabilidade do animal apresentar pancreatite (resultado positivo). É necessário ressaltar que um resultado positivo de SNAP fPL não permite diagnosticar pancreatite, dado que o SNAP fPL representa valores que correspondem tanto à “zona cinzenta” como a valores altamente sugestivos de pancreatite.^{7,8} O exame complementar de eleição para o diagnóstico e diferenciação de PA e PC é a análise histopatológica de biópsias do pâncreas.^{3,6,7} A PA é caracterizada por edema intersticial e infiltrado neutrofílico, enquanto a PC é caracterizada por inflamação linfocítica, fibrose e atrofia das células acinares.^{1,3} Contudo, este exame complementar apresenta limitações, pois frequentemente é possível detetar alterações histopatológicas pancreáticas no exame *post-mortem* em gatos saudáveis, colocando em causa o seu valor de diagnóstico. No entanto, a exclusão de pancreatite através da histopatologia pode ser difícil devido à localização focal da inflamação e, como tal, as amostras recolhidas devem ser de diferentes áreas do pâncreas.^{2,6,7} Este método de diagnóstico não é frequentemente utilizado por ser invasivo e por ter um elevado custo económico, o que ocorreu no caso clínico descrito, apesar de ser um procedimento seguro.^{6,7} A citologia aspirativa por agulha fina pode permitir a diferenciação entre PA e PC através da avaliação da celularidade e tipo de infiltrado inflamatório, dado que a PA apresenta elevada celularidade e predominância de neutrófilos, enquanto a PC é caracterizada por baixa celularidade devido à substituição do tecido pancreático normal por tecido fibrótico e por um reduzido número de linfócitos e neutrófilos. Por outro lado, é importante salientar que a sensibilidade e segurança deste exame de diagnóstico ainda não foram devidamente estudadas.^{6,7} Todavia, na perspetiva clínica, esta diferenciação é pouco relevante, uma vez que o tratamento é sintomático e dependente do quadro clínico.²

O plano terapêutico da pancreatite baseia-se em quatro pilares fundamentais, a correção dos desequilíbrios eletrolíticos e da desidratação, a analgesia, a nutrição e o controlo dos vómitos e náusea.^{2,4,6} A fluidoterapia consiste num fluído de reposição a uma taxa que está dependente do grau de desidratação. Em casos de pancreatite grave deve ser instituída uma taxa de choque 90 mL/Kg/h, 30-60 minutos, e posteriormente, se não houver melhorias clínicas a administração de colóides. Por outro lado, é importante avaliar e monitorizar os níveis séricos de cálcio e potássio, pois concentrações baixas estão associadas a um pior prognóstico.^{1,2} Assim sendo, no presente caso clínico teria sido importante a realização de ionograma e cálcio sérico, para a escolher o tipo de fluidoterapia e, caso necessário, efetuar a sua suplementação. A analgesia deve ser sempre considerada pois é difícil avaliar a presença de dor nos gatos. Os fármacos analgésicos mais utilizados são a buprenorfina e o butorfanol.^{2,3} Apesar do butorfanol possuir efeito analgésico e algum efeito antiemético, deve ser administrado com precaução devido a seu efeito depressor cardiovascular.² Em relação à nutrição, o jejum está contraindicado devido ao risco associado de lipidose hepática, perda da motilidade intestinal com atrofia das vilosidades intestinais e comprometimento do fluxo sanguíneo, bem como alterações na barreira

gastrointestinal.^{2,4} A nutrição entérica é preferida à parentérica, sendo que se o animal não se alimentar de forma voluntária deve-se proceder à colocação de um tubo de alimentação. Os tubos de alimentação nasoesofágicos ou nasogástricos não requerem anestesia geral, são de fácil colocação, sendo a escolha mais apropriada para o suporte nutricional a curto prazo, porém só permitem a administração de dieta líquida.⁴ Os tubos esofágicos requerem anestesia geral para a sua colocação, no entanto permitem uma melhor seleção da dieta e são uma boa opção como suporte nutricional a longo prazo. Relativamente ao tipo de dieta, esta não deve apresentar elevada percentagem de hidratos de carbono, mas deve ser rica em proteínas e aminoácidos (arginina e a metionina). A restrição lipídica na dieta, ao contrário do que foi recomendado neste caso clínico, não se aplica nos casos de pancreatite felina, porque os gatos possuem um elevado metabolismo lipídico.^{1,4} O antiemético mais utilizado é o citrato de maropitant, antagonista do recetor NK1, pois tem efeito antiemético central e periférico, bem como propriedades analgésicas.² Os animais com PA possuem maior risco de desenvolverem ulceração gastroduodenal, devido à peritonite local, pelo que devem ser monitorizados quanto à existência de melena ou hematemese, e administrar se necessário sucralfato, fármacos antiácidos (famotidina ou ranitidina) ou inibidor da bomba de prótons (omeprazol).² A terapia com antibióticos é recomendada em animais com neutrofilia com desvio à esquerda, choque, suspeita de complicações bacterianas, bem como em casos de presença concomitante de outra doença GI.^{1,2,5} No caso do Phenix existia uma neutrofilia ligeira provavelmente por causas inflamatórias, pelo que a antibioterapia poderia não ter sido considerada. O prognóstico de pancreatite depende da gravidade da doença, sendo que a PA grave apresenta uma elevada taxa de mortalidade.²

Referências bibliográficas

- 1-Bazelle J, Watson P (2014) "Pancreatitis in cats: Is it acute, is it chronic, is it significant?" **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 16, 395-406.
- 2-Couto G, Nelson RC (2014) "The exocrine pancreas" **Small animal internal medicine**, 5.^a Ed, Elsevier, 598-617.
- 3-Ettinger SJ, Feldman EC (2017) "Pancreatitis", "Feline pancreatitis" **Textbook of veterinary internal medicine**, 7.^a Ed, Elsevier, 4090-4092, 4110-4117.
- 4-Jensen KB, Chan DL (2014) "Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats" **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 0, 1-11.
- 5-Simpson KW (2015) "Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment" **Journal of Small Animal Practice**, 56, 40-49.
- 6-Washabau R, Day MJ (2012) "Pancreas" **Canine and Feline Gastroenterology**, 1.^a Ed. Elsevier, 799-811, 821-829.
- 7-Xenoulis PG (2015) "Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats" **Journal of Small Animal Practice**, 56, 13-26.
- 8-Xenoulis PG, Steiner JM (2016) "SNAP tests for pancreatitis in dogs and cats: SNAP cPL and SNAP fPLSNAP tests for pancreatitis" **Topics in Companion Animal Medicine**, 31 (4), 134-139.

Anexo I

Tabela 1: Dimensões dos gânglios linfáticos da Brandy até à remissão completa (semana 6).

Gânglio linfático	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Submandibular direito	1,5x2,0x1,8 cm	1,5x1,5x1,5 cm	1,3x1,3x1,3 cm	Normais	1,5x1,5x1,5 cm
Submandibular esquerdo	1,4x2,3x2,2 cm	Normais	Normais	Normais	Normais
Pré-escapular direito	3,5x2,5x2,3 cm	Normais	Normais	Normais	Normais
Pré-escapular esquerdo	2,2x3,0x2,8 cm	Normais	Normais	Normais	Normais
Poplíteo direito	2,2x2,2x2,1 cm	Normais	Normais	Normais	2,0x1,8x1,8 cm
Poplíteo esquerdo	2,0x3,0x2,9 cm	Normais	Normais	Normais	1,5x1,5x1,5 cm
Axilar esquerdo	1,5x1,5x1,5 cm	1x1x1 cm	1,2 x1,1x1,1 cm	1,2x1,2x1,2 cm	1,5x1,5x1,5 cm

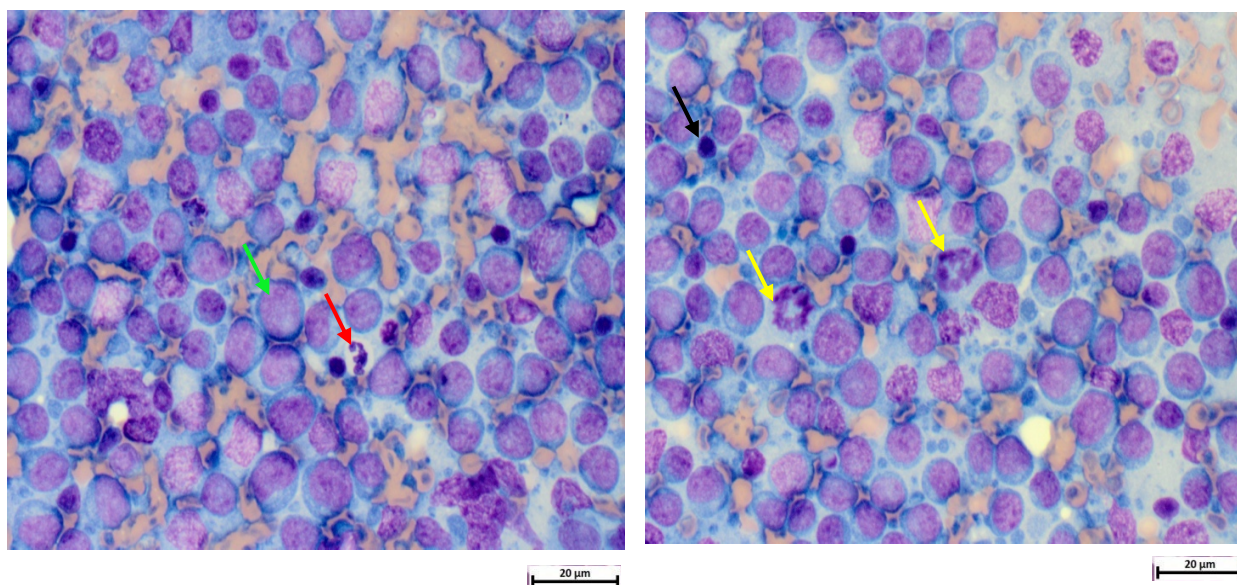


Figura 1: CAAF de uma amostra obtida do gânglio linfático poplíteo esquerdo: amostra com elevada celularidade e com predomínio de linfócitos de médias a grandes dimensões (núcleo é 1-1,5x o diâmetro dos neutrófilos) (seta verde). As células apresentavam ocasionalmente anisocitose e anisocariose e algumas figuras mitóticas (setas amarelas). Os linfócitos de pequenas dimensões (seta preta) e os plasmócitos foram observados em reduzido número, e os mastócitos e os eosinófilos eram raros. Foram também observados alguns neutrófilos não degenerados (seta vermelha) e macrófagos ativados (vacuolizados), ocasionalmente com eritrofagia e/ou leucofagia (imagens gentilmente cedidas pela UTCVM).

Tabela 2: Protocolo de quimioterapia administrado à Brandy.

	Exame físico e exames complementares	Tratamento
Semana 1	- Hemograma, bioquímica sérica e análise de urina: sem alterações; - Exame físico: GL submandibulares, pré-escapulares, poplíteos e axilares aumentados.	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV; - Prednisona 2 mg/Kg PO SID durante 7 dias.
Semana 2	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL submandibular direito e axilar esquerdo aumentados.	- Ciclofosfamida 200 mg/m ² PO SID; - Prednisona 1 mg/Kg PO SID durante 7 dias; - Furosemida 2 mg/Kg SC dose única.
Semana 3	- Hemograma: neutropenia - toxicidade de grau II (1000/ μ L); - Exame físico: GL submandibular direito e axilar esquerdo aumentados.	- Sem tratamento quimioterápico; - Amoxicilina e ácido clavulânico 16 mg/Kg PO BID durante 5 dias; - Prednisona 0,5 mg/Kg PO SID durante 7 dias.
Semana 4	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL axilar esquerdo aumentado e submandibular direito de maiores dimensões que o esquerdo, mas nos valores normais.	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV; - Prednisona 0,5 mg/Kg PO QOD.
Semana 5	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL submandibular direito, axilar esquerdo e poplíteos aumentados; - Ecocardiografia e ECG: normal.	- Doxorrubicina 30 mg/m ² IV; - Difenidramina 2 mg/Kg SC 30 minutos antes da administração de doxorrubicina.
Semana 6	- Hemograma: neutropenia – toxicidade de grau IV (220/ μ L); - Exame físico: todos os GL com dimensões normais.	- Sem tratamento quimioterápico; - Amoxicilina e ácido clavulânico 16 mg/Kg PO BID durante 7 dias.
Semana 7	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL com dimensões normais.	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV.
Semana 8	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL com dimensões normais.	- Ciclofosfamida * 1. ^a administração: 120 mg/m ² PO SID, 2. ^a administração: 80 mg/m ² PO SID; - Furosemida 1,5 mg/Kg PO SID durante 2 dias.
Semana 9	- Hemograma: neutropenia ligeira (2600/ μ L) - Exame físico: GL com dimensões normais.	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV.
Semana 10	- Hemograma: sem alterações; - Exame físico: GL com dimensões normais.	- Doxorrubicina ** 25,5 mg/m ² IV; - Amoxicilina e ácido clavulânico 16 mg/Kg PO BID durante 6 dias (5 dias após administrar doxorrubicina).

*A 2ª administração de ciclofosfamida foi dividida por duas administrações, dado que na 1ª administração a Brandy teve neutropenia de toxicidade de grau II.

** Redução de 15% da 2ª administração de doxorrubicina, pois na 1.^a administração a Brandy teve neutropenia de toxicidade de grau IV.

Tabela 3: Estadiamento clínico do linfoma segundo a OMS.⁶

	Estádio	Subestádio
I	Envolvimento de um gânglio linfático.	(a) - Sem sinais sistémicos.
II	Envolvimento de múltiplos gânglios linfáticos apenas de um dos lados do diafragma.	
III	Linfoadenomegalia generalizada.	
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço (com ou sem estágio III).	(b) - Com sinais sistémicos.
V	Envolvimento da medula óssea ou sangue e/ou qualquer órgão não linfóide (com ou sem estágio I a IV).	

Tabela 4: Protocolo UW-Madison CHOP de 25 semanas.²

Semana	Tratamento
Semana 1	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV - Prednisona 2 mg/Kg PO SID durante 7 dias
Semana 2	- Ciclofosfamida 250 mg/m ² IV ou PO - Prednisona 1.5 mg/Kg PO SID durante 7 dias
Semana 3	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV - Prednisona 1 mg/Kg PO SID durante 7 dias
Semana 4	- Doxorrubicina 30 mg/m ² IV ou 1 mg/Kg em cães com ≤ 15 Kg - Prednisona 0,5 mg/Kg PO SID durante 7 dias
Semana 5	Sem tratamento
Semana 6	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 7	- Ciclofosfamida 250 mg/m ² IV/PO
Semana 8	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 9	- Doxorrubicina 30 mg/m ² IV ou 1 mg/Kg em cães com ≤ 15 Kg
Semana 11	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 13	- Ciclofosfamida 250 mg/m ² IV/PO
Semana 15	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 17	- Doxorrubicina 30 mg/m ² IV ou 1 mg/Kg em cães com ≤ 15 Kg
Semana 19	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 21	- Ciclofosfamida 250 mg/m ² IV/PO
Semana 23	- Vincristina 0,7 mg/m ² IV
Semana 25	- Doxorrubicina 30 mg/m ² IV ou 1 mg/Kg em cães com ≤ 15 Kg

Anexo II

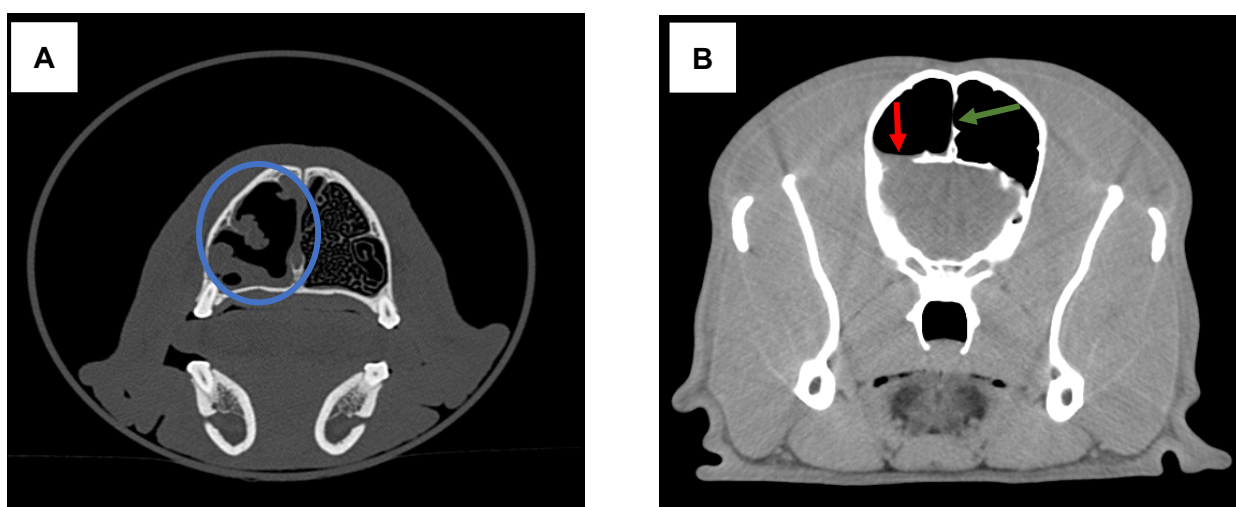


Figura 1: Imagem de tomografia computadorizada caracterizada pela severa osteólise dos turbinados nasais na cavidade nasal direita (A-círculo azul) e lise de aproximadamente 1,6 cm da placa cribriforme, com presença de material lobular a este nível (B-seta vermelha) e do septo nasal (B-seta verde). Na cavidade nasal esquerda não foram observadas alterações (imagens gentilmente cedidas pela UTCVM).

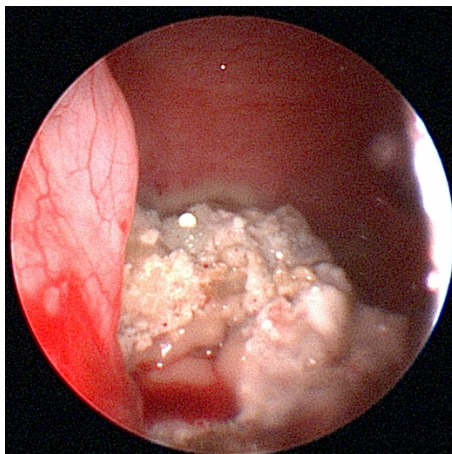


Figura 2: Imagem de rinoscopia onde se observa a presença de uma placa fúngica esbranquiçada e mucosa nasal eritematosa e hemorrágica (imagem gentilmente cedida pela UTCVM).

Tabela 1: Teste de suscetibilidade anti-fúngica

Fármaco	Concentração inibitória mínima
Fluconazol	> 64,00 µg/ml
Itraconazol	1,00 µg/ml
Posaconazol	0,125 µg/ml
Voriconazol	0,250 µg/ml

*resultado obtido 2 semanas após início do tratamento com itraconazol.

Anexo III

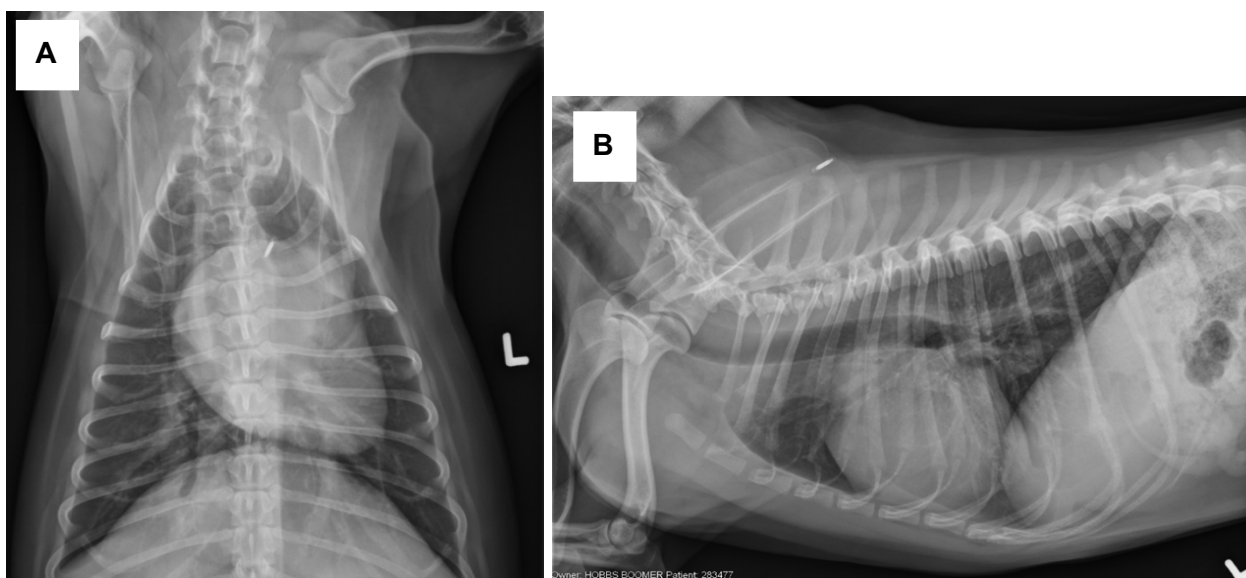


Figura 1: Radiografias torácicas de projeção ventro-dorsal (A) e de projeção latero-lateral esquerda (B) onde se observa aumento da silhueta cardíaca direita, dilatação da artéria pulmonar, artérias pulmonares dilatadas e tortuosas, ligeiro padrão bronquial difuso com mineralização das paredes bronquiais consistente com broncopneumonia eosinofílica secundária a *D. immitis* (imagens gentilmente cedidas pela UTCVM).

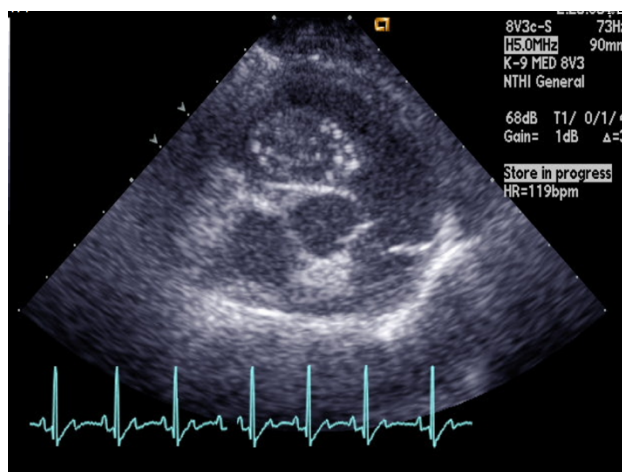


Figura 2: Imagem de ecocardiografia (imagem paraesternal direita, em eixo curto ao nível da válvula aórtica) onde se observa curtos segmentos lineares paralelos que representam os corpos dos parasitas de *Dirofilaria immitis* no lado direito do coração, com dilatação grave do átrio e ventrículo direitos (imagem gentilmente cedida pela UTCVM).

Tabela 1: Resultados do hemograma e da bioquímica sérica pré- e pós-cirurgia.

Parâmetros	Dia 1	Dia 3	Valores de referência
Hematócrito	30,7 ↓	29 ↓	41-60 %
Contagem absoluta de reticulócitos	299,6 ↑	425 ↑	12,5-93 x10 ³ / µL
VCM	72,5	76,5 ↑	62-74 fL
CHCM	32,0 ↓	30,4 ↓	34,5-36,3 g/dL
Leucócitos	17,0 ↑	16,1 ↑	5,1-14,0 x10 ³ / µL
Neutrófilos	10,9 ↑	13 ↑	2,65-9,8 x10 ³ / µL
Monócitos	1,400 ↑	1,400 ↑	0,165-0,850 x10 ³ / µL
Linfócitos	2,3	0,88 ↓	1,1-4,6 x10 ³ / µL
Eosinófilos	1,80 ↑	0,32	0-0,85 x10 ³ / µL
Proteínas totais	8,1 ↑	7,9 ↑	5,4-6,8 g/dL
Albumina	2,4 ↓	2,6 ↓	3,2-4,3 g/dL
Globulina	5,7 ↑	5,3 ↑	1,9-3,1 g/dL
Cálcio	9,4 ↓	9,1 ↓	10,0-12,0 mg/dL
AST	118 ↑	86 ↑	9-63 U/L
Colesterol	121 ↓	126 ↓	130-354 mg/ dL
Bicarbonato	22,0 ↑	17,0	13,2-20,9 mmol/L
Creatinina cinase	378 ↑	757 ↑	46-327 U/L
Lactato	2,2 ↑	1,5 ↑	<1 mmol/L

Tabela 2: Comparação entre o plano terapêutico do Boomer e o protocolo de tratamento recomendado pela AHS.

	Plano terapêutico do Boomer	Tratamento recomendado pela AHS
Dia 0	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar restrição de exercício físico; - Administrar lactona macrocíclica mensalmente (Heartgard®); - Administrar doxiciclina (5 mg/Kg PO BID durante 30 dias). 	<ul style="list-style-type: none"> - Início da Restrição de exercício; - Administrar lactona macrocíclica mensalmente (Heartgard®); - Administrar doxiciclina (10 mg/Kg BID durante 4 semanas); - Cão sintomático: estabilizar com terapia sintomática e administrar prednisona (0,5 mg/Kg BID durante 1 semana, 0,5 mg/Kg SID por 2 semana e 0,5 mg/Kg QOD por 3 a 4 semanas).
Dia 30	<ul style="list-style-type: none"> - Continuação de restrição de exercício físico e da administração mensal de lactona macrocíclica; - 1.^a administração de dicloridrato de melarsomina (2,5 mg/Kg IM), administrar prednisona, em caso de reação adversa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Continuação da restrição de exercício físico. - Administrar uma lactona macrocíclica.
Dia 60	<ul style="list-style-type: none"> - Continuação de restrição de exercício físico e da prevenção mensal com lactona macrocíclica; - 2.^a administração de dicloridrato de melarsomina (2,5 mg/Kg IM). 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar uma lactona macrocíclica; - Administrar 1.^a dose de melarsomina (2,5 mg/Kg IM); - Administrar prednisona, como anteriormente descrito.
Dia 61	<ul style="list-style-type: none"> - Continuação de restrição de exercício físico e da prevenção mensal com lactona macrocíclica; - 3.^a e última administração de dicloridrato de melarsomina (2,5 mg/Kg IM). 	-
Dia 90	<ul style="list-style-type: none"> - Teste de microfírias, se positivo tratar com microfilaricida; - Ecocardiografia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar uma lactona macrocíclica; - Administrar 2.^a dose de melarsomina (2,5 mg/Kg IM).
Dia 91	-	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar 3.^a dose de melarsomina (2,5 mg/Kg IM); - Administrar prednisona, como anteriormente descrito.
Dia 120	-	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar teste de microfírias, se for positivo administrar microfilaricida e retestar em 4 semanas; - Administrar uma lactona macrocíclica e continuar mensalmente.
Dia 241	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar teste de antígeno (6 meses após última administração de dicloridrato de melarsomina). 	-
Dia 271	-	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar teste de antígeno e de microfírias (6 meses após última administração de dicloridrato de melarsomina).

Nota: Plano terapêutico para cão positivo para *D. immitis* através de teste antígeno positivo e confirmação com teste de microfírias. Se o teste de microfírias for negativo deve-se realizar um 2º teste de antígeno de outro laboratório.

Tabela 3: Classificação de dirofilariose canina.^{3,8}

Classe 1 (Assintomática a Ligeira)	Ausência de sinais clínicos ou ocasionalmente tosse, fadiga no exercício ou ligeira perda de condição corporal. Ausência de sinais radiográficos e de alterações laboratoriais.
Classe 2 (Moderada)	Ausência de sinais clínicos ou ocasionalmente tosse, fadiga no exercício ou ligeira a moderada perda de condição corporal. Alterações laboratoriais: anemia ligeira (Hct entre 20-30%) e proteinúria (2+). Alterações radiográficas: aumento do ventrículo direito, aumento ligeiro da artéria pulmonar e presença de padrão intersticial/alveolar perivascular.
Classe 3 (Grave)	Sinais clínicos: perda generalizada da condição corporal ou caquexia, fadiga no exercício ou com ligeira atividade, tosse ocasional ou persistente, dispneia, insuficiência cardíaca congestiva direita (ascite e/ou pulso jugular). Alterações laboratoriais: anemia (Hct < 20%), proteinúria (> 2+). Alterações radiográficas: aumento do átrio e ventrículo direito, aumento moderado a grave da artéria pulmonar, presença de padrão intersticial/ alveolar perivascular ou difuso, evidências de tromboembolismo.
Classe 4 (Síndrome da veia cava caudal)	Sinais clínicos: dispneia, anorexia, fraqueza, sopro sistólico direito, pulso jugular, tosse, ascite e hemoglobinúria (considerado patognomônico). Alterações laboratoriais: azotemia, aumento das enzimas hepáticas, anemia hemolítica e hemoglobinúria. Alterações radiográficas: aumento da artéria pulmonar e das câmaras cardíacas direitas. Ecocardiografia: dilatação e hipertrofia do ventrículo direito, diminuição do ventrículo esquerdo e massa de parasitas ao redor da válvula tricúspide, átrio direito e veia cava.

Anexo IV

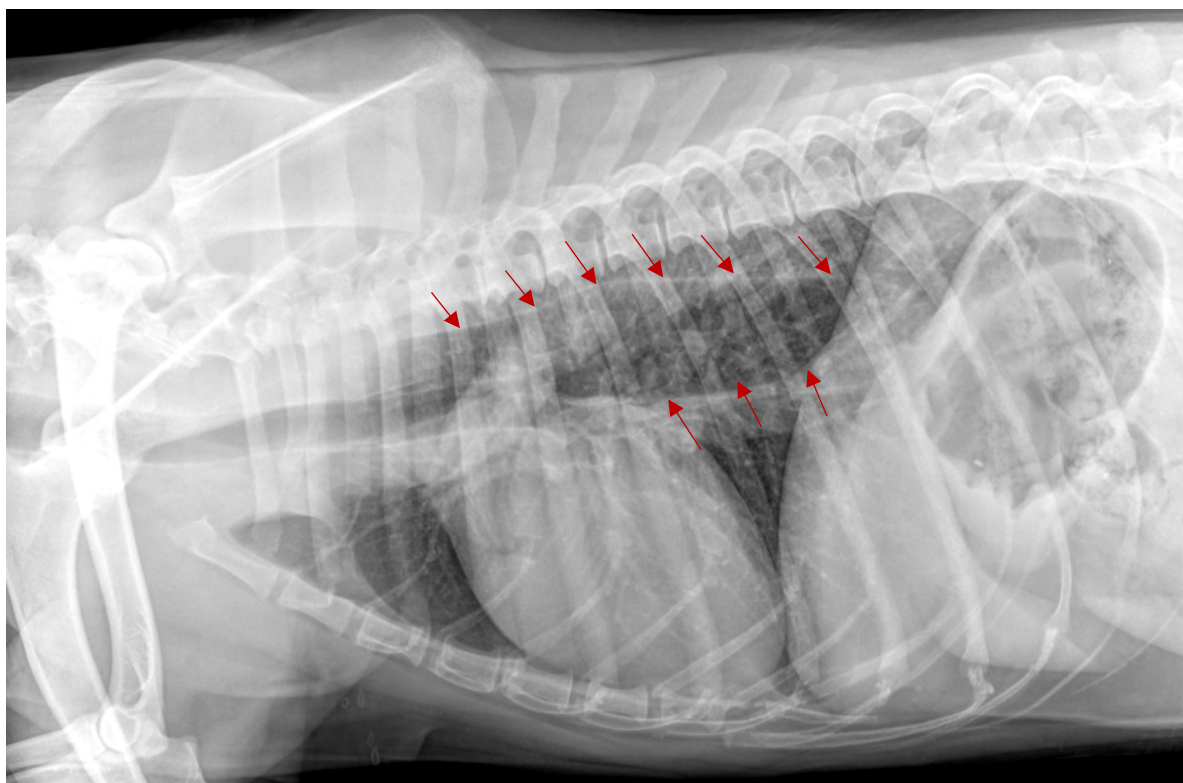


Figure 1: Radiografia torácica lateral direita: observa-se esôfago intratorácico dilatado e com gás (setas vermelhas). A traqueia está deslocada ventralmente e a silhueta cardíaca e a vasculatura pulmonar estão normais. O parênquima pulmonar está normal, no entanto com esta imagem radiográfica não é possível avaliar ventralmente o pulmão. Esta imagem radiográfica é compatível com megaesôfago (imagem gentilmente cedida pela UTCVM).

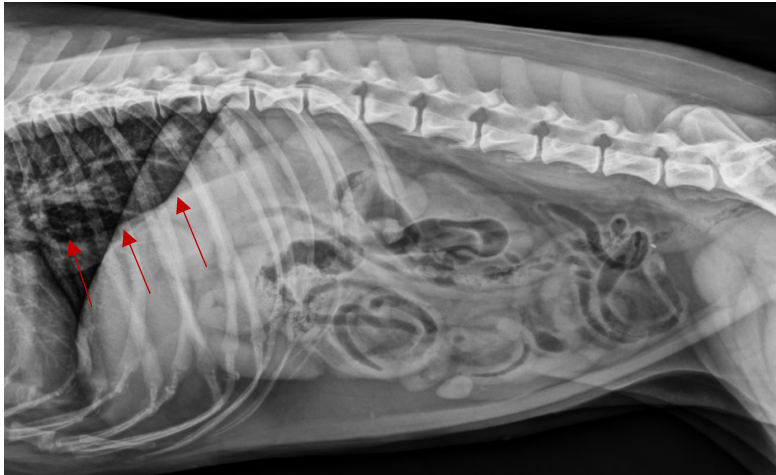


Figure 2: Radiografia abdominal lateral direita: dilatação e acumulação de gás no esôfago caudal compatível com megaesôfago (setas vermelhas) (imagem gentilmente cedida pela UTCVM).

Anexo V

Tabela 1: Resultados da bioquímica sérica obtidos no 1.º dia de internamento.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Albumina	5,0 ↑	2,3-3,5 g/dL
Proteínas totais	9,5 ↑	5,7-7,8 g/dL
GGT	29 ↑	1-10 U/L
ALT	98 ↑	22-84 U/L
Bilirrubina	1,5 ↑	0,1-0,4 mg/dL
Ureia	28,3	17,6-32,8 mg/dL
Creatinina	1,2	0,8-1,6 mg/dL

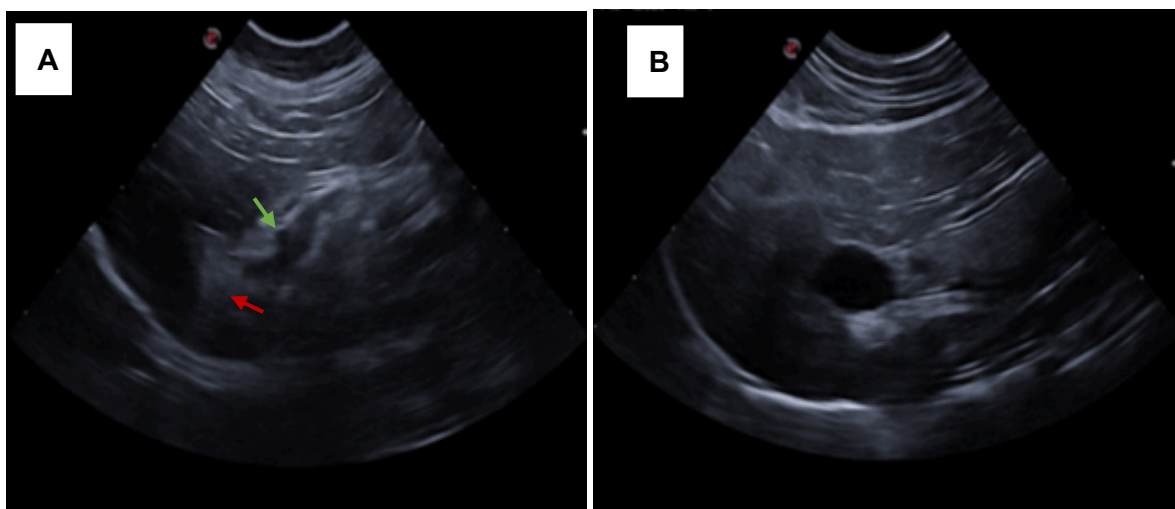


Figura 1: Imagens da ecografia abdominal: (A) pâncreas hipocogênico (seta verde) e heteroecogenicidade e hiperecogenicidade da gordura mesentérica peripancreática (seta vermelha); (B) fígado com ligeiro aumento da ecogenicidade (imagens gentilmente cedidas pelo HVP).